

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 402

INFERTILITE FEMININE
ET PROFIL CYTOGENETIQUE

A PROPOS DE 91 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : Octobre 2017

PAR

Mme. Anissa BENJAAFAR
Née le 23 Octobre 1991 à Meknès
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Infertilité – Caryotype – Anomalie gonosomique –
Diagnostic prénatal – Conseil génétique.

JURY

Mr. B. RHRAB Professeur de Gynécologie-Obstétrique		PRESIDENT
Mr. O. CHOKAIRI Professeur d'Histologie-Embryologie		RAPPORTEUR
Mme. M. BARKIYOU Professeur d'Histologie-Embryologie	}	JUGES
Mme. L. BENCHEKROUN Professeur de Biochimie-Chimie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدَقَ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anesthésie réanimation *Directeur ERSM*
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, rendered in a brownish-gold color, framing the entire page.

Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

Merci Dieu tout puissant, qui m'a honoré d'être parmi ceux qui savent lire et écrire, et qui a guidé mes pas sur le chemin de la science. Je l'implore de m'éclairer et de me guider sur le droit chemin ...

Dédicaces :

Aujourd'hui et après toutes ces années, j'ai l'honneur, mais surtout le plaisir de dédier ce travail à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donne des raisons de devenir meilleure :

À mes chers parents : Mr Benyouness Benjaafar et Mme : Lalla Cherif Ait Moulay Hachem , qui m'ont toujours soutenu dans mes choix et qui ont tout mis en œuvre pour que je puisse mener à bien mes études.

Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, pour votre soutien, vos encouragements et votre confiance en moi, vous êtes un exemple pour moi, ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation , je vous en serai toujours reconnaissante.

À ma grand-mère : lalla zineb alaoui aaziz aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites , ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études .

À mes sœurs , Ma chère sœur Meryam , merci pour ta présence réconfortante, merci pour tous les moments agréables que nous avons passés ensemble.

À Fadwa , ma formidable soeur. qui mérite plus que des mots qui puissent se dire ou s'écrire.

À salma, ma petite soeur bien aimée, qui malgré son âge sait comment me remonter le moral.

En témoignage : de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que le Dieu ouissant vous protège et vous garde.

À mes oncles et tantes maternels : Lalla Mina , Lalla nezha , Lalla Fatimazohra , Moulay lakbir , Mly Hassan , Mly Abdellah et leur familles respectives vous vous êtes occupés d'une grande partie de mon éducation par vos soutiens moraux. Merci pour votre encouragement.

À mes oncles paternels : Mly Abderahmane Benjaafar(mon 2eme père) , Mly Ahmed Benjaafar , Mly Mohamed Benjaafar et leurs familles respectives , recevez ici mes sincères remerciements pour le soutien indéfectible manifesté à mon égard et aux bien être de la famille.

À mon BFF : Chaymae Yousfi : Merci pour ton amour, ta patience et encore ta patience ; sans toi cette thèse, n'aurait certainement jamais pu voir le jour. Tes encouragements et ta confiance en mes capacités m'ont beaucoup apporté.

À ma chère : Loubna Elkaisoumi : Merci énormément pour ton soutien plus que précieux , pour ton grand cœur , tes qualités qui seraient trop longues à énumérer, Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites

et. Une Spéciale dédicace à mes chères amies :

À :Ikrame Boumendil : comment ne pas témoigner avec sincérité , toute mon amitié et mon affection sur mes dédicaces , témoignage que tu mérites amplement et que je mentionne avec le plus grand plaisir

À ma Ferrrr : AsmaeAbdelmoutalib : Tu es une belle personne que je suis fière de côtoyer, je te souhaite tout le bonheur possible .

SanaeSialiti : : Je sais que tu es folle , mais je t'aime bien quand meme , tu es une amie en béton ...

NezhaElbahaoui : en souvenir de notre sincère amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble ,

Merci pour Mes amies : FatimazohraElgtaibi , Rim ElHachimi, Karima Laarbi Ouassou , Aya Chaara , Salma Benbekha , AbirElbelidi , Kawtar Sebti ,Meryem Jdidou ; Youssra Essaadi, Khadija Benchekroun, Youssra Benkirane , Amal Benchine , Zineb Bennani ;Youssra Benkirane ; pour leur soutien sans faille et permanent -

Spéciale dédicace à mes chers amis : Marouane Ouzahra , Mehdi Chemlal , Saad Benaali , Imad Boualaoui , Reda Elhadiri , Abdoulaaziz Bilgo , Hicham Benhada , Amine Haouzi, AboubakrBenjilani

À mes chers (es) promotionnaires : Votre présence a été d'une importance majeure pour surmonter les moments difficiles.

Aux Vrais Anciens et jeunes de l'AMIR.

A mes professeurs et collègues du service de Néphrologie ;pour votre encadrement continu , votre humanisme et votre bonté,

j'ai pu travailler avec vous sans difficulté, vous m'avez témoigné l'esprit d'entre aide et de solidarité. je vous dis, Merci !

A tout le personnels du service de Néphrologie, Hémodialyse et transplantation rénale.

Au service de la réanimation médicale : Pf: Zegouagh , Pf:Abidi , Pf: Dendane ,pour

Au service d la chirurgie A .

Au Service de la Maternité M2-M4.

– Un remerciement particulier et sincère a mes Professeurs de l'enseignement primaire , secondaire , pour tous vos efforts fournis , vous avez toujours été présents , que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

Pour finir, cette thèse je la dédie à la mémoire de mon grand père : Sidi Mohammed Benabdelhadi Ait Moulay hachem et ma Grand-mère : Lalla Fatima Ait moulay hachem , je ne vous verrai plus jamais mais, je ne vous oublierai non plus. Votre amour pour les grands pères a béni vos enfants. Je prie ALLAH pour le repos éternel de vos âmes en paix et la bénédiction de vos familles.

Merci à Toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin.

Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Mr Rhrab Ibrahim ,

Professeur de Gynecologie et d'obstétrique

Un grand hommage pour l'honneur qu'il m'a fait d'assurer la présidence de jury de ce travail. Sa disponibilité, sa gentillesse et le degré d'humanisme dont il fait preuve, m'ont beaucoup apporté. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Omar Choukairi ,

*Professeur de d'Embryologie et d'Histologie , à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat ,*

Tout d'abord, je souhaiterais vous remercier le plus sincèrement Ce fut pour moi un réel plaisir d'être dirigée par un tel promoteur avec un enthousiasme motivant. Grâce à ses conseils, j'ai pu réaliser ce travail et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, pour le temps que vous avez pris pour m'écouter et également pour m'avoir offert l'opportunité de partager votre savoir-faire et votre passion pour la recherche. Pour tout cela et encore bien pour votre humanisme et votre bonté, je vous dis, Merci !

A notre maître et juge de thèse

Mme Barkyou Malika

Professeur d'Embryologie et d'Histologie

Je remercie qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury. Je vous suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

A notre maître et juge de thèse

Mme Bnechekroun Laila

Professeur de Biochimie et chimie

Merci Mme; d'avoir pris le temps de lire. Vous trouvez ici Madame le témoignage de ma profonde gratitude.

Liste des illustrations



Liste des figures

Fig 1 : Les fonctions du tractus génital haut chez la femme , ROY and Matzuk .

Fig 2 : Représentation schématique du transport de l'ovocyte , du sperme , de l'embryon dans le tractus reproducteur féminin .

Fig 3 : Aperçu schématique sur le déroulement la folliculogenèse chez la femme .

Fig 4 : La non-disjonction méiotique des chromosomes au cours de la première et deuxième division méiotique.

Fig 5 : Inversions chromosomiques.

Fig 6 :: Translocation chromosomique.

Fig 7: Translocation réciproque entre le chromosome 2 et le chromosome 6.

Fig.8 : Translocation réciproque : gamètes attendus lors de la ségrégation méiotique.

Fig 9 : Délétions chromosomiques

Fig. 10 : Chromosome en anneau.

Fig.11 : Isochromosome du bras court (p) et isochromosome du bras long (q).

Fig12 : Duplication chromosomique .

Fig 13 : Fertilité relative de la femme en fonction de son âge .

Fig 14 : Risque d'avortements en fonction de l'âge .

Fig 15 : courbe ménothermique normale .

Fig 16 :visualisation par échographie d'un Follicule pré ovulatoire de taille normale et mature

Fig 17 : Coupe longitudinale de l'utérus avec endomètre prolifératif, Pré ovulatoire .

Fig 18 : Augmentation du risque d'AS avec le nombre d'antécédents (Knudsen et al ..1991) le risque d'un AS est déterminé par l'issue des grossesses antérieures .

Fig 19: Une dilatation par une Bougie trans-cervicale d'une obstruction tubaire droite

Fig 20 : chaque cellule humaine contient 46 chromosomes , 2 metres d'ADN , 3 billions de paires de bases et 20.000 gènes

Fig 21 : Résultats représentatifs de la méthode FISH

Fig 22 : phénotype du syndrome de Kallman

Fig 23 : schéma résumant la physiopathologie du SOPK (Diamanti-Kandarakis2008)

Fig 24 : différentes étapes et voies de la stéroïdogénèse au niveau de la glande corticosurrénale

Fig 25 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité féminine présentant un déficit en 21-hydroxylase .

Fig 26 .Représentation schématique des voies du métabolisme du galactose.

Fig 27 : Courbe ménothérmiqne normale

Fig 28 :visualisation par échographie d'un Follicule pré ovulatoire de taille normale et mature

Fig 29 : Coupe longitudinale de l'utérus avec endomètre prolifératif, Pré ovulatoire

Fig 30 : Hystérohydrosonographie :coupe longitudinale d'une cavité utérine de forme normale , dilatée après instillation de solution saline isotonique (flèche)

Fig 31 : répartition des patientes selon l'âge de la consultation

Fig 32 :Répartition des patientes selon le motif de consultation

Fig 33 : les différentes anomalies chromosomiques, Leurs nombres et leurs fréquences au sein de l'échantillon totale

Fig 34 : âge maternel au deuxième avortement

Fig 35 :Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire

Fig 36 : Échographie par voie endovaginale d'un ovaire stimulé en vue de FIV

Fig 37 :Ovocyte entouré de cellules tel qu'il présente après la ponction

Fig 38 : Ovocyte débarrassé de ses cellules

Fig 39 : Spermatozoïdes dans le plasma séminal

Fig 40:Blastocyste de 5 jours, prêt pour le transfert embryonnaire

Fig 41 :Vue coelioscopie d'une torsion d'annexe

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents mécanismes de l'infertilité et leurs conséquences

Tableau 2 : Evaluation du risque de récurrence en fonction du nombre de fausses couches spontanées antérieures (« Protocoles cliniques en obstétrique » Par Dominique Cabrol, François Goffin et, paru le 13/11/2008)

Tableau 3 : l'ensemble des syndromes malformatifs associant des anomalies de l'utérus et du vagin .

Tableau 4 : Les différentes méthodes utilisées pour détecter les mutations génétiques

Tableau 5 : La fréquence des anomalies chromosomiques au cours des avortements spontanés

Tableau 6 : L'effet de l'âge maternel sur les avortements spontanés

Tableau 7 : La fréquence des monosomies et des trisomies ; et la probabilité de survie des nouveaux nés

Tableau 8 : anomalies chromosomiques et avortements spontanés : mécanismes de non-disjonction meiotique

Tableau 9 : causes génétiques du syndrome de Kallman

Tableau 10 : Exemple de gènes qui affectent la fonction hypothalamique chez la femme

Tableau 11 : exemple de gènes mutés qui affectent la fonction pituitaire chez la femme

Tableau 12 : Exemples de gènes mutés affectant la fonction ovarienne

Tableau 13 : Complications à long terme mises en évidence chez les patients de galactosémie classique

Tableau 14 : Exemple de gènes mutés qui affectent le développement utérin

Tableau 15 : Investigation initiales de la stérilité /infertilité avec un cycle menstruel normal

Tableau 16 : répartition des patientes selon l'âge de la consultation

Tableau 17 : Répartition des patientes selon le motif de consultation

Tableau 18 : Répartition des patientes présentant des troubles de la différenciation sexuelle

Tableau 19 : Récapitulatif des renseignements cliniques et biologiques et résultats du caryotype chez l'ensemble de nos patientes.

Tableau 20 : la fréquence de caryotypes normaux et anormaux dans notre série

Tableau 21 : la fréquence des formules chromosomiques anormales selon le motif de consultation

Tableau 22 : les différentes anomalies chromosomiques, nombre et leurs fréquences au sein de l'échantillon totale

Tableau 23 : Anomalies autosomiques et gonosomiques (nombre et fréquence)

Tableau 24 : Anomalies de nombre et de structure (nombre et fréquence)

Tableau 25 : mettant en évidence une éventuelle corrélation entre le génotype et le phénotype chez nos patientes,

Tableau 26 : Tableau 26 : les options de la PAM

Sommaire



Introduction	1
Définitions et Épidémiologie	4
1. Infertilité	5
2. Stérilité	5
3. Fécondité	5
4. Fécondabilité	6
5) Données épidémiologiques	7
Rappels	8
1. Le rôle de la femme dans la reproduction	9
1.1 L'ovaire, la folliculogénèse et la réserve ovarienne	10
1.2 Trompes de Fallope	15
1.3 Endomètre	16
2. Les types d'anomalies chromosomiques	17
2.1 Les anomalies chromosomiques de nombre	18
2.1.1 Anomalies chromosomiques de nombre homogènes.....	18
a. Aberrations de nombre homogènes par non-disjonction méiotique :	18
a.1 Anomalies de nombre homogènes des autosomes	19
a.2 Anomalies de nombres homogènes des gonosomes	20
b. Aberrations de nombre homogènes par anomalies de la	
fécondation	21
2.1.2 Anomalies chromosomiques de nombre en mosaïques	22
2.2 Les anomalies chromosomiques de structure	23
2.2.1 Aberrations chromosomiques structurales équilibrées	24
a. Les inversions (INV).....	24
b. Les translocations	25

b.1 La ségrégation alternée, le type habituel de ségrégation 2.....	27
b.2 La ségrégation adjacente-1	27
b.3 La ségrégation adjacente-2	27
b.4 Production de gamètes génétiquement déséquilibrés.....	28
b.5 Altération de la spermatogenèse avec oligospermie ou azoospermie.....	28
2.2.2 Aberrations chromosomiques structurales déséquilibrées :	29
a. Les délétions (del).....	29
b. Les chromosomes en anneau (r)	30
c. Les isochromosomes (i)	31
d. Les duplications (dup).....	32
e. Les chromosomes dicentriques (dic)	33
f. Les petits chromosomes surnuméraires ou marqueurs (Mar)	33
g. Les sites fragiles (fra).....	34
h. Les remaniements complexes :	34
Facteurs de risque de l'infertilité féminine	35
1. Infertilité et psychologie :	36
2. Infertilité et malnutrition : Sous-nutrition et reproduction féminine	37
3. Surpoids, obésité et reproduction féminine	39
4. L'âge.....	42
5. Profil socioprofessionnel.....	43
6. Infertilité et tabac	43
7. Traitements anti-cancéreux (chimiothérapies, radiothérapies) et les immunosuppresseurs :	44
Principales étiologies	45
1. Généralités	46

2.Fausses couches spontanées	48
Définitions	48
2.1 Données épidémiologiques des RSA	50
3.Principales étiologies :	51
a-Anomalies de l'ovulation.....	51
a.1 Anovulation.....	51
a.1.1 Hypogonadisme congénital	52
a.1.2 Hypogonadisme acquis.....	52
a.2 Dysovulations :.....	53
b-Endométriose	54
b.1 Obstacles anatomiques et fonctionnels à la fécondation.....	55
b.2 Modification du liquide péritonéal.....	55
b.3 Modification de la fonction ovarienne	56
b.4 Dyspareunie	56
c-Stérilités tubaires	56
c.1 Physiologie de la trompe et physiopathologie de la stérilité dans les lésions tubopéritonéales	57
c.2 Origine	58
c.3 Explorations	59
d. Anomalies utérines	60
d.1 Les malformations utérines	60
d.2 Fibromes utérins.....	62
d.3 Synéchies	63
e. Anomalies du col utérin et de la glaire cervicale	65
e.1 Physiologie de la glaire cervicale.....	65
e.2 Causes des anomalies	65

Les aspects cytogénétiques de l'infertilité féminine	67
1.Introduction	68
2.Méthodes génétiques de diagnostic	70
2.1 Diagnostic génétique préimplantatoire : (DGP)	71
2.2 Dépistage génétique préimplantatoire	72
3.Anomalies chromosomiques et infertilité :	72
3-a) Anomalies chromosomiques chez le fœtus :	72
3-a-1) Fréquence et types d'anomalies chromosomiques numériques :	73
3-a-2)Anomalies chromosomiques structurales	77
3-b) Anomalies chromosomiques chez la femme infertile :	78
3-b-1) Les anomalies chromosomique de nombre :	79
3-b-2)Anomalies chromosomiques de structure :	83
Anomalies géniques affectant l'axe hypothalamo-hypophysaire	87
1. Hypogonadisme hypo gonadotrope :	88
2.Anomalies affectant la fonction ovarienne /L'insuffisance ovarienne prématurée :	91
a.Monosomie X	93
b.Syndrome des ovaires polykystiques	94
c.Syndrome de l'X fragile.....	96
d.Déficit en 21-hydroxylase.....	96
e.Autres	98
f.Syndrome de swyer	99
g.La galactosémie :	100
3. Anomalies génétiques affectant l'utérus	101
a. Développement utérin.....	101
a.1 L'absence congénitale de l'utérus et du vagin.....	101

a.2 Syndrome main pied utérus	102
a.Endométriose	103
b.Utérus polomyomateux :	103
4. Anomalies géniques affectant la fonction tubaire	104
a. Toll-like récepteurs	104
b.Mannose-binding lectin PRR : Récepteurs de reconnaissance de formes	105
c. Chimiockine récepteur CCR5	106
Conduite a tenir pratique devant une infertilité féminine	107
1.Objectifs de l'évaluation de la femme infertile.....	108
2.Évaluation initiale nécessaire chez tous les patientes	108
2.1 Anamnèse	108
2.2 Examen clinique	109
2.3 En l'absence de facteurs d'orientation, quel bilan paraclinique de première intention proposer ?	109
a.Courbe ménothermique	109
b.Bilan hormonal de base	111
c.L'Echographie :	112
d.Chromolaparoscopie et hystérocopie	113
e-Hystérohydrosonographie	115
e.Facteur immunologique	116
f.Facteur cervical.....	116
g.Paramètres infectieux	116
Matériel et Méthodes	118
1) Matériel :.....	119
A) Echantillon de femmes infertiles :	119

B) . Motif de consultation :	123
1) Répartition des patientes selon le motif de consultation	123
2) Méthodes :	125
3) Résultats :	126
1) Récapitulatif des observations cliniques et résultats du caryotype :	126
2). Le pourcentage des caryotypes anormaux :	130
3. Les principales anomalies chromosomiques recensées :	131
4). Anomalies gonosomiques et autosomiques :	134
4-a)Les anomalies gonosomiques :	134
4-b) Les anomalies autosomiques :	134
5. Anomalies de nombre et de structure :	135
5-a) :Les anomalies de nombre :	135
5-b).Les anomalies de structure :	135
6). Anomalies chromosomiques et tableaux cliniques :	137
4)Discussion :	138
4.1 indications	145
a.Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC)	145
b.Insémination Artificielle avec sperme de Donneur (IAD)	145
4.2 les résultats	146
a.Fécondation In Vitro (FIV)	147
a.1 Stérilité tubaire	147
a.2 Endométriose	148
a.3 Stérilités dites « idiopathiques »	148
a.4 Toubles de l'ovulation en seconde intention	149
a.5 Échecs d'IAD (FIV-D)	149
b.Fécondation assistée	149

b.1 Les étapes de la FIV	150
4.3 Complications.....	155
a.Complications liées à la stimulation de l'ovulation	155
a.1 Allergie aux produits utilisés	155
a.2 Prise de poids	156
a.3 Accidents thrombotiques.....	156
a.4 Modifications du cycle	156
a.5 Syndrome d'HyperStimulation Ovarienne (HSO).....	157
a.6 Torsion d'annexe	157
a.7 Risque oncogène ?.....	158
b.Complications liées au prélèvement ovocytaire.....	158
b.1 Complications infectieuses.....	159
b.2 Complications hémorragiques.....	159
c.Complications liées au transfert embryonnaire	159
c.1 Malaise vagal	160
c.2 Fausses routes	160
c.2 Syndrome infectieux	160
Place du caryotype féminin en assistance médicale à la procréation (AMP)	161
1) Quelles sont les données chez la femme ?.....	162
2) Le facteur chromosomique féminin et sa prévalence dans les couples infertiles pris en charge en AMP :.....	163
3) Le dépistage de ce facteur chromosomique et la prise en charge de l'infertilité conjugale :.....	164
4) Indications formelles du caryotype féminin pour les couples pris en charge en amp	165

5) Indications du caryotype féminin à discuter selon le contexte :.....	166
6) Quand faut-il intégrer ce bilan chromosomique dans le protocole D'amp ?	166
7) Variants chromosomiques et résultats au rôle plus incertain vis-à-vis de l'infertilité conjugale :.....	167
Conclusion	169
Résumé	172
Bibliographie	176

Introduction



La formation d'un nouvel être humain dans le corps féminin commence par la production d'ovocytes et se termine par l'événement miraculeux de naissance. C'est un processus qui est délicatement équilibré, exigeant la coopération immaculée de différentes parties de l'appareil reproducteur féminin - les ovaires, les trompes de Fallope et l'utérus.

Malheureusement, 10% des couples consultent pour divers problèmes d'infertilité, et l'infertilité féminine représente la cause chez environ 40% des cas, ce qui signifie que chez ces femmes, cet équilibre a été perturbé, suite à une fonction tubaire altérée, des troubles de l'ovulation, ou une altération de la fonction de l'endomètre. L'infertilité masculine, quant à elle associée à une qualité de sperme détériorée.

La situation dans laquelle aucune cause évidente n'est retrouvée pour expliquer une infertilité dans un couple est extrêmement fréquente et impose alors la pratique d'un bilan cytogénétique approprié, c'est-à-dire basé sur un examen clinique rigoureux des patientes et sur la connaissance la plus précise possible des antécédents personnels et familiaux.

L'intérêt de ce bilan est double, à la fois diagnostique mais aussi pronostique, sans omettre l'intérêt fondamental que peuvent présenter certaines anomalies génétiques dans la découverte des gènes impliqués dans la fertilité humaine.

Au fil des années, un grand effort a été dirigé vers l'élucidation moléculaire des mécanismes responsables de l'infertilité, et il a été conclu que la variation génétique individuelle est certainement l'un des facteurs qui contribuent à la fertilité réduite.

En effet, de multiples liens entre les polymorphismes génétiques et l'infertilité ont été établis. Ainsi la variation génétique individuelle est également un bon candidat pour prédire la fonction de reproduction naturelle et peut même contribuer à la réussite de la Fécondation In Vitro. Récemment, de nombreuses études ont été axées sur la recherche de quelques marqueurs génétiques. Grâce à ces études, nous en savons maintenant beaucoup plus sur l'arrière-plan génétique qui affecte la fertilité chez l'Homme.

Cependant, de nombreux éléments restent encore à élucider, d'où l'intérêt de notre travail qui a été mené afin d'enrichir le bain de connaissances sur la fertilité chez la femme.

L'objectif général de notre thèse est d'évaluer les anomalies cytogénétiques accompagnant cet état d'infertilité, et d'élucider l'importance des divers facteurs génétiques impliqués dans l'infertilité féminine.

*Définitions
et Épidémiologie*



La reproduction est une fonction physiologique qui comprend de nombreuses étapes : la formation des gamètes, la fécondation, le développement préimplantatoire, l'implantation et le développement post-implantatoire . Ainsi, l'aptitude à procréer dépend du bon fonctionnement coordonné des systèmes reproducteurs mâle et femelle.

Les épidémiologistes et les démographes ont coutume de distinguer Fertilité/infertilité, de fécondité/infécondité.

1. Infertilité :

L'infertilité est définie comme l'incapacité de parvenir à une grossesse réussie après une année ou plus de rapports sexuels non protégés chronométrés (Comité de la pratique de l'American Society for Reproductive Medicine, 2013). Étant donné qu'un couples sur six est confronté à un problème d'infertilité, la prévalence actuelle de l'infertilité chez les femmes en âge de procréer est d'environ 10%[1]. L'infertilité peut être considérée comme un problème médical et socioéconomique grave et répandu.

Dans l'infertilité primaire, une grossesse n'a jamais eu lieu au sein du couple. Par contre, dans l'infertilité secondaire, un ou deux membres du couple a déjà obtenu une grossesse dans le passé (ensemble ou avec un autre partenaire), mais n'arrive plus à concevoir depuis un an de relations sexuelles régulières non protégées.

2. Stérilité

On dira qu'un couple est stérile s'il ne peut plus concevoir. Ce terme signifie, stricto sensu, l'incapacité totale et définitive pour un couple de concevoir, son utilisation ne peut donc se justifier qu'à la fin de toute vie reproductive [2]

3. Fécondité :

définie comme la capacité de concevoir et de produire la progéniture.[3]

En français, la fertilité est donc un potentiel, et la fécondité est un fait. On peut donc être fertile et infécond en même temps (ex. avortements spontanés à répétition).¹ En anglais, les définitions de ces deux mots sont inversées : la fertilité est un fait, et la fécondité est un potentiel.

4. Fécondabilité :

Notre approche clinique de la fertilité et de l'infertilité serait mieux avancée par l'utilisation du concept de Fécondabilité, qui est la probabilité de réaliser une grossesse en un cycle menstruel (environ 0,25 chez les jeunes couples en bonne santé).

La fécondabilité est généralement considérée comme constante pour un même couple (du moins dans une période donnée) mais différente entre deux couples.

Dans une population, L'estimation de la probabilité d'atteindre la grossesse dans un cycle menstruel, est un concept clinique et scientifique précieux parce qu'elle crée un cadre pour l'analyse quantitative du potentiel de fertilité. Sur la base des caractéristiques cliniques .

En outre, la fécondabilité fournit une estimation quantitative pratique de l'efficacité de divers traitements de l'infertilité. Un couple infertile avec une fécondabilité estimée à 0,04, s'il n'est pas traité, peut avoir le choix de deux approches thérapeutiques : un traitement peu coûteux (clomiphène + insémination intra-utérine) qui augmentera la probabilité à 0,08 ou un traitement coûteux (Fécondation in vitro) qui augmentera la fécondité à 0,25. Une présentation quantitative claire de l'effet potentiel de chaque traitement sur la fécondité devrait aider le couple à choisir un plan de traitement optimal.

La fécondabilité (f) est définie comme la probabilité de concevoir pendant un cycle quelconque. La probabilité de ne pas concevoir pendant un cycle est de $1 - f$. Sur une courte période de temps, la fécondité d'une population est souvent stable.⁵ Pour un grand groupe de couples, la probabilité de conception est f pour le premier mois, $f \times (1 - f)$ pour le deuxième mois, $f \times (1 - f)^2$ pour le troisième mois, et $f \times (1 - f)^{n - 1}$ pour le n ème mois. En utilisant ce modèle, le nombre moyen de mois requis pour parvenir à la conception est de $1 / f$. La probabilité cumulative de conception (F) au mois n est calculée comme suit : $F = 1 - (1 - f)^n$. Sur la base de ce modèle statistique simple, en supposant un cycle menstruel normal fécondité de 0,25 et à partir de 100 couples, environ 98 couples devraient concevoir dans les 13 cycles. Si chaque cycle est de 28 jours, alors 98% des couples devraient concevoir au cours d'une année civile ($13 \text{ cycles} \times 28 \text{ jours} / \text{cycle} = 364 \text{ jours}$) [4].

5) Données épidémiologiques :

L'infertilité est, depuis plusieurs années, considérée par l'Organisation médicale de la santé comme une pathologie à part entière, dans le cadre du concept de santé reproductive qui reconnaît à chaque être humain le droit à la procréation.

En France, la prévalence de l'infertilité est estimée à 15%, ce qui signifie qu'un couple sur six consulte au moins une fois dans sa vie pour une difficulté à procréer (Belaisch-Allart, 2011)[190].

Au Maroc , plus de 825.000couples mariés ne parviennent pas à concevoir un enfant. Cette statistique varie, approximativement, entre 15% et 17% de la population ciblée(Les chiffres sont fournis par l'Organisation mondiale pour la Santé (OMS) et des établissements marocains spécialisés dans la médecine de la reproduction)

Rappels



1. Le rôle de la femme dans la reproduction :

La reproduction humaine est un processus délicatement équilibré qui, outre la compatibilité interindividuelle et la collaboration, requiert l'immaculée Coopération entre les différentes parties du tractus reproducteur féminin - les ovaires, les trompes de Fallope et l'utérus qui ont tous un rôle spécifique dans le Procréation (figure 1).

La grossesse est le résultat de la réussite d'une série complexe d'événements physiologiques se produisant à la fois chez le mâle et la femelle qui permet l'implantation d'un embryon dans l'endomètre (figure 2).

Les ovaires sont responsables de la maturation des ovocytes et de l'ovulation, mais participent également à la production d'hormones stéroïdiennes et peptidiques. Les trompes de Fallope relient les ovaires à l'utérus et facilitent le transport du sperme, la capture et le transport de l'ovocyte. La région ampullaire des trompes de Fallope est le site privilégié de la conception réelle. Peu après l'ovulation, les trompes de Fallope sont également l'environnement approprié pour le développement précoce de l'embryon et le développement de l'embryon dans l'utérus. L'embryon en développement atteint l'utérus quatre jours après la fécondation en s'incrétant dans l'endomètre.

C'est donc l'utérus qui doit fournir l'endroit parfait pour une Implantation embryonnaire et soutenir l'embryon et le placenta tout au long de la grossesse.

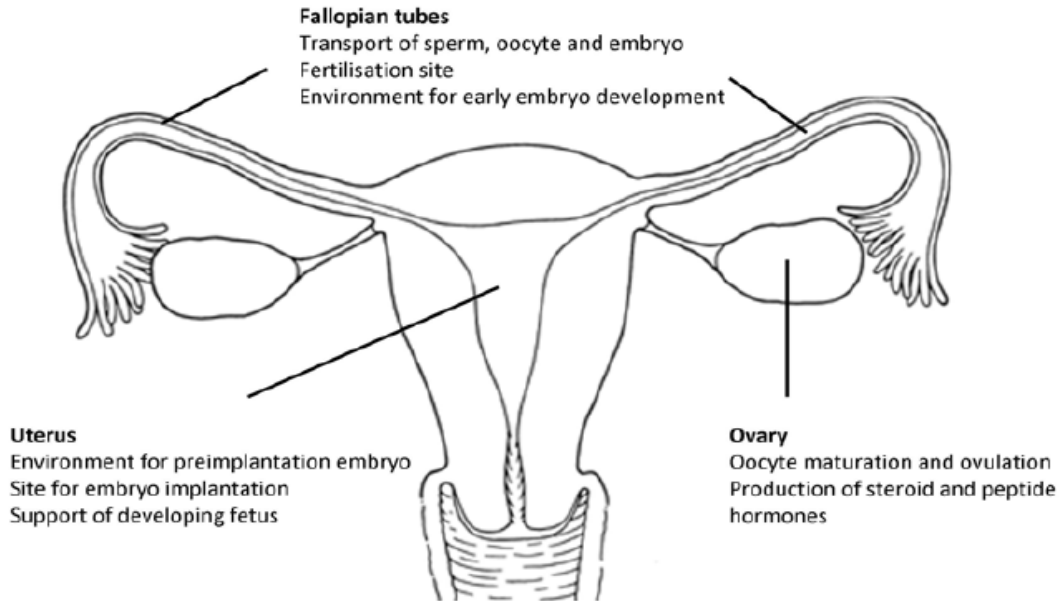


Figure1 : Les fonctions du tractus génital haut chez la femme , ROY and Matzuk .

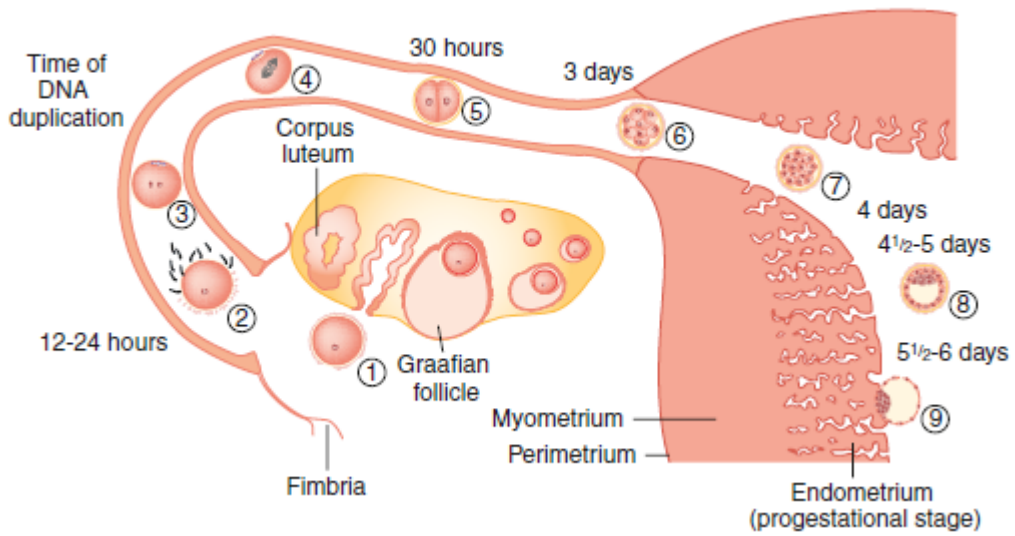


Figure2 : Représentation schématique du transport de l'ovocyte , du spermé , de l'embryon dans le tractus reproducteur féminin .

1.1 L'ovaire, la folliculogénèse et la réserve ovarienne

Les ovaires humains sont des petits (3-5 cm de longueur) organes appariés dans la cavité abdominale . Les ovaires sont couverts par l'albuginée, une capsule faite de tissu conjonctif, qui à son tour est recouverte par une couche unique d'une simple squameux épithélium - l'épithélium germinatif. Le tissu ovarien lui-même peut être divisé en deux régions distinctes - le cortex ovarien qui contient les follicules ovariens à différentes étapes et le stroma de développement, et la moelle qui est la zone la plus intérieure et la plus vascularisée qui ne contient généralement pas des follicules en développement.

Les principales fonctions de l'ovaire humain sont la production et la libération des ovocytes et la sécrétion d'hormones et d'autres facteurs nécessaires à la maturation folliculaire et d'autres étapes du cycle de la reproduction (comme réceptivité de l'endomètre et l'implantation de l'embryon).

Selon le concept couramment accepté, l'ovaire humain contient Un nombre fini de follicules établis avant la naissance (la réserve ovarienne) qui diminue de façon constante avec l'âge et sont pratiquement épuisés au moment de la ménopause.

Alors que le nombre de follicules primordiaux est d'environ 1-2000000 à la naissance, seulement ~ 450 ovocytes sont ovulés et le reste (99%) passent par une atresie et laissant quelque 1000 follicules primordiaux (Wallace and Kelsey, 2010).

Le processus de maturation des follicules ovariens, également connu par la folliculogenèse est la maturation d'un follicule ovarien, qui contient un ovocyte en développement.

Le processus est commandé par le système endocrinien, autocrine, paracrine et les facteurs de juxtacrine [inhibines, activines, facteurs de

croissance analogues à l'insuline (IGF), les androgènes, les oestrogènes], mais les principaux sont les deux hormones hypophysaires gonadotropes – l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), qui agissent par l'intermédiaire des récepteurs correspondants (FSHR et LHR, respectivement).

Bien que le premier recrutement des follicules est principalement contrôlé par des facteurs d'origine ovarienne [IGF-1, le facteur de croissance épidermique (EGF), l'hormone anti-Müllérienne (AMH), etc.], les étapes ultérieures dépendent entièrement de l'action des FSH et LH (Revue par Messinis et al., 2010).

L'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) régule la libération des FSH et des LH par l'hypophyse antérieure. Dans la première moitié du cycle menstruel (connu sous le nom de la phase folliculaire dans l'ovaire et la phase proliférative de l'endomètre), la FSH stimule la croissance des follicules, le recrutement et la sélection du follicule dominant. La FSH stimule également la production d'hormones stéroïdes à partir de cellules de la granulosa (cellules entourant la ovum), tandis que la LH stimule la production d'androgènes à partir des cellules de la thèque (cellules entourant les cellules de la granulosa), qui sont à leur tour transférées dans les cellules de la granulosa et aromatisées en œstrogènes sous l'influence de la FSH (revue par Messinis et al., 2010). Les estrogènes fournissent consécutivement la rétroaction négative à l'hypothalamus et l'hypophyse pour inhiber la sécrétion de LH et FSH.

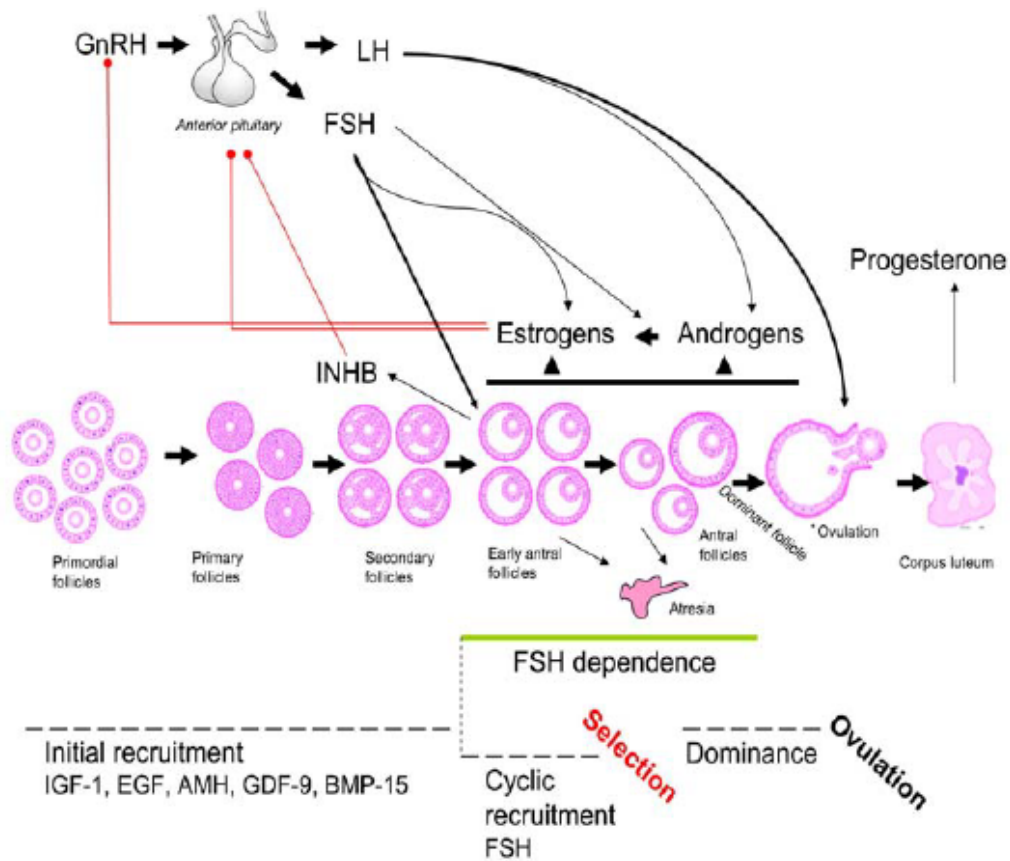
Les taux de FSH sont plus élevés au début de la phase folliculaire, mais commencent à baisser comme réponse à l'inhibine B produite par de petits follicules antraux.

Le follicule avec un niveau optimal de FSH dans le liquide folliculaire et un nombre optimal de FSHRs dans les cellules granuleuses est "sauvé", tandis que d'autres deviennent atrophiques (Messinis et al., 2010).

On croit que la FSH sérique mesurée au début de la phase folliculaire (le plus souvent le troisième jour du cycle menstruel) peut nous informer sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Barnhart et Osheroff, 1998). Avec l'âge, le nombre de follicules recrutés dans chaque cycle diminue et par conséquent, la sécrétion de FSH n'a pas été supprimée de manière aussi efficace, ce qui conduit à une ascension des taux de FSH. D'où les niveaux élevés de FSH au cours de la phase folliculaire précoce et qui représentent une réserve ovarienne plus petite [5].

Dans la seconde moitié de la phase folliculaire, l'action de LHR influence les cellules granuleuses et le follicule devient dépendante de la LH. À peu près au milieu du cycle menstruel, les taux de LH augmentent fortement et déclenchent l'ovulation. Pendant la phase lutéale, LH stimule la formation du corps jaune qui produit de l'œstrogène et la progestérone.

Sous l'orchestration hormonale, les follicules de maturation passent par des étapes distinctes, pendant la folliculogénèse - primordial, primaire, secondaire, début / fin tertiaire (également connu sous le nom follicules antraux) et enfin préovulatoire (Figure 3). Le nombre de follicules antraux (diamètre <10 mm de diamètre) est le mieux corrélé avec la taille de pool folliculaire restant (Comité de la pratique de l'American Society for Reproductive Medicine, 2015).



**Figure 3 : Aperçu schématique sur le déroulement la folliculogénèse chez la femme
(Messini et All 2010)**

La folliculogénèse prend fin lorsque le nombre limité de follicules - la réserve ovarienne - est pratiquement épuisée. Le processus lui-même est continu, ce qui signifie que, à tout moment et à tous les stades du développement, l'ovaire contient des follicules. Un cycle se termine quand un ovocyte mature est libéré pendant l'ovulation.

Les œstrogènes (estradiol et œstrogènes) sécrétés par les follicules ovariens pendant la phase folliculaire (ce qui correspond à la phase proliférative de l'endomètre)

Ils stimulent également les cellules de l'endomètre à se proliférer, tandis que dans la seconde moitié du cycle menstruel - la phase lutéale (correspond à la phase de sécrétions de l'endomètre) - le corps jaune de l'ovaire produit de la progestérone qui a préparé l'endomètre à la réception.

1.2 Trompes de Fallope

Du point de vue histologique, les trompes de Fallope sont constituées de quatre couches : séreuse, la couche de muscle lisse, la lamina propria et une couche de muqueuse qui est agencée dans des plis complexes. La couche musculaire est responsable des mouvements péristaltiques des tubes.

Les trompes de Fallope sont recouvertes d'un épithélium cilié qui se compose de cellules ciliées et des cellules de cheville qui produisent des sécrétions tubaires. De manière similaire à l'endomètre qui tapisse la cavité utérine, les cellules de l'épithélium des trompes expriment aussi des récepteurs pour l'estradiol et de la progestérone et l'expression de ces récepteurs dépend de la phase du cycle menstruel (Shah et al., 1999), qui modulent le nombre et le fonctionnement des cellules épithéliales.

Comme il est mentionné ci-dessus, une des principales fonctions des trompes de Fallope est tubaire : le transport, qui est influencée par les contractions des trompes, battement ciliaire et tubaire, flux de sécrétion qui ont besoin de travailler d'une manière bien coordonnée pour capturer l'ovocyte ovulé, diriger le sperme à l'ovocyte et enfin transporter l'embryon dans l'utérus, où le développement de l'embryon (Lyons et al., 2006).

Il est également prouvé que les trompes de Fallope facilitent la conservation et permettent de créer un réservoir de sperme et augmentent ainsi la probabilité de conception.

Les sécrétions tubaires produites par les cellules de cheville sont faites pour favoriser la capacitation des spermatozoïdes, modifier l'affinité du sperme humain pour l'ovocyte (Munuce et al, 2009) et fournir ainsi des nutriments et un environnement favorable pour le développement embryonnaire (Buhi et al., 2000). Un nombre croissant de preuves suggère que le transport tubaire n'est pas un processus passif, mais plutôt actif impliquant des interactions complexes et pouvant moduler la fécondation, la croissance de l'embryon et la différenciation. Compte tenu de cette information, il est difficile de sous-estimer l'importance des tubes de Fallope dans la conception humaine naturelle.

1.3 Endomètre

L'endomètre est la muqueuse interne de l'utérus qui fournit la valeur optimale

Et l'environnement pour l'implantation de l'embryon, une fois l'embryon en développement a atteint la cavité utérine à l'aide des trompes de Fallope.

L'endomètre peut être divisé en deux régions : les basalis adjacentes au myomètre (la couche musculaire de l'utérus), et le functionalis qui est située entre l'épithélium de surface de l'endomètre et les basalis.

L'épithélium de surface est formé à partir d'une seule couche de cellules épithéliales qui reposent sur l'endomètre stroma (tissu conjonctif) contenant glandes endométriales et une alimentation riche en vaisseaux sanguins.

Tout au long du cycle menstruel, l'endomètre (en particulier le functionalis qui est très sensible aux fluctuations hormonales) subit un cycle allant : de la prolifération, la sécrétion et la dégénérescence comme orchestrée par l'œstrogène et la progestérone produite par les ovaires. Comme cela a déjà été mentionné, dans la phase proliférative, les œstrogènes stimulent la prolifération

cellulaire, tandis que dans la phase sécrétoire, La progestérone favorise la différenciation cellulaire, les glandes endométriales atteignent leur activité sécrétoire de pointe et l'endomètre devient réceptif à la l'implantation d'embryon. Cependant, si l'implantation ne se produit pas, le taux de la progestérone baisse et la doublure de l'endomètre est versée pendant la menstruation.

Découlant des caractéristiques des tissus, la fonction principale de l'endomètre est d'être réceptif au « bon moment », en ayant dialogue fructueux avec l'embryon d'implantation (Altmäe et al., 2012) et de fournir un environnement favorisant et de le soutenir tout au long de la grossesse.

Compte tenu de la complexité de ces mécanismes, la moindre perturbation peut affecter le fonctionnement de l'ensemble du système et c'est donc le cas avec le système reproducteur féminin. Chez beaucoup de femmes, soit les différentes parties de l'appareil reproducteur sont dysfonctionnelles ou la coopération entre les différentes parties est pour une quelconque raison perturbée, entraînant un problème médical, émotionnel et socioéconomique: l'infertilité.

2. Les types d'anomalies chromosomiques

L'infertilité d'origine chromosomique peut avoir comme cause une anomalie du sexe génétique qui se traduira différemment en fonction du moment de sa production par rapport à la fécondation.

Ainsi, des anomalies chromosomiques peuvent survenir lors de la formation des gamètes (durant la méiose), lors de la fécondation, ou lors des premières divisions de l'œuf. On distingue classiquement d'une part les anomalies de nombre résultant d'une anomalie de la fécondation ou d'une mauvaise répartition des chromosomes lors de la division cellulaire ; d'autre part

les anomalies de structure, impliquant une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal. Ces anomalies peuvent être homogènes ou en mosaïques et peuvent intéresser les autosomes, les gonosomes ou les deux à la fois .

2.1 Les anomalies chromosomiques de nombre

Il s'agit d'anomalies de nombre affectant le nombre des chromosomes sans altération associée de leur structure. Elles peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme ou en mosaïque.

2.1.1 Anomalies chromosomiques de nombre homogènes

Une anomalie chromosomique est dite homogène si toutes les cellules du tissu examiné portent la même anomalie.

a. Aberrations de nombre homogènes par non-disjonction méiotique :

La longue durée de division méiotique peut expliquer la fréquence élevée de certaines erreurs méiotiques, telle la non-disjonction des chromosomes. Celle-ci est définie comme l'incapacité pour une paire de chromosomes de se séparer de façon normale durant l'une des deux divisions méiotiques, habituellement la première division. On parle d'aneuploïdie. Une non-disjonction est définie par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacune dans une cellule fille. Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. (Figure : 4)

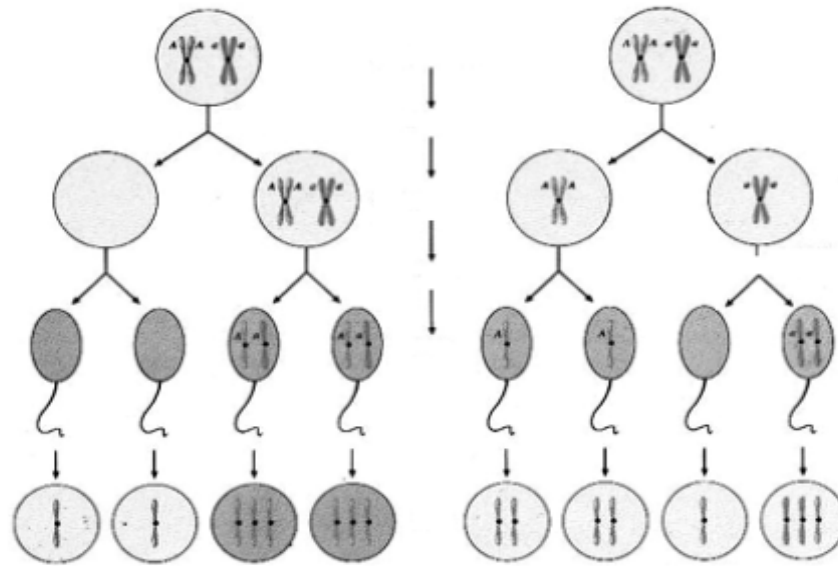


Fig4 : La non-disjonction méiotique des chromosomes au cours de la première et deuxième division méiotique.

Les conséquences de la non-disjonction au cours de la méiose I et de la méiose II sont différentes. Si l'erreur survient au cours de la méiose I, le gamète avec 24 chromosomes contient les membres paternels et maternels de la paire. Si elle survient durant la méiose II, le gamète avec le chromosome supplémentaire contient deux copies, soit du chromosome paternel, soit du chromosome maternel. Ainsi, les accidents de non-disjonction sont responsables d'aneuploïdie qui est représentée par un ou plusieurs chromosomes en plus ou en moins du jeu chromosomique diploïde normal ($2n$). La non-disjonction peut atteindre aussi bien les autosomes que les gonosomes. Il s'agit d'un phénomène très fréquent, compensé le plus souvent par l'élimination précoce du conceptus déséquilibré.

a.1 Anomalies de nombre homogènes des autosomes

- Anomalies homogènes par excès d'un autosome :

Les gamètes possédant un autosome en excès produisent un zygote trisomique. Celui-ci a 3 exemplaires de l'un des 22 autosomes au lieu de 2, les autres autosomes sont normaux en nombre et en structure. La fréquence des trisomies rencontrées est très variable selon le groupe d'autosomes. De nombreuses trisomies ne sont pas viables et involuent très précocement, ou entraînent des fausses couches spontanées (trisomies 16 par ex). D'autres sont plus ou moins viables : trisomie 21, 13, 18, 8. La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique viable la plus fréquente.

- Anomalies homogènes par défaut d'un autosome :

La monosomie est une seule copie du chromosome au lieu de la paire attendue, les autres paires sont normales en nombre et en structure. Les gamètes nullosomiques produisent des monosomies. Celles-ci pratiquement limitées à la monosomie 21, très rare, bien que produites en nombre théoriquement égal aux trisomies, subissent une élimination précoce plus stricte. Les monosomies autosomiques complètes ne sont pas viables à l'état homogène (observées dans des produits d'avortement spontané).

La nomenclature des anomalies de nombre homogène des autosomes est ainsi représentée : N total, sexe, + ou - placé avant le chromosome surnuméraire ou manquant (ex. 47, XY, +21).

a.2 Anomalies de nombres homogènes des gonosomes

Les aneuploïdies des chromosomes X et Y sont relativement fréquentes.

- Anomalies homogènes par excès d'un gonosome

Les anomalies gonosomiques les plus fréquentes chez les nouveau-nés sont les polysomies (XXX, XXY et XYY) mais sont relativement rares dans les produits de fausses couches. Ces anomalies sont plus fréquentes que les trisomies autosomiques.

- Anomalies homogènes par défaut d'un gonosome

La monosomie X ou syndrome de Turner (45, X) est la seule forme viable de monosomie gonosomique complète. Elle est relativement rare chez les enfants nouveau-nés, mais elle est l'anomalie la plus fréquente dans les produits de fausses couches.

La survenue de l'XO ne dépend pas de l'âge maternel (mat), le gonosome perdu est fréquemment d'origine paternelle (pat). La formule (45, Y) n'étant jamais observée.

La nomenclature des anomalies de nombre homogène des gonosomes est ainsi représentée : N total, chromosomes sexuels (ex. 47, XXX ; 45, X ; 47, XXY)

b. Aberrations de nombre homogènes par anomalies de la fécondation

C'est une anomalie où il existe plus de deux jeux chromosomiques. Le plus souvent, il s'agit de triploïdie où chaque chromosome est présent en triple exemplaire (3n) ex : 69, XXX 69, XXY ou 69, XYY. Elles constituent, le plus souvent, un facteur de létalité et provoquent en principe un avortement spontané. Le mécanisme des triploïdies est double :

- la diandrie : fécondation d'un ovocyte 1 par deux spermatozoïdes.

- la digynie : double fécondation d'un globule polaire et d'un ovocyte (la diandrie est 4 fois plus fréquente que la digynie)

2.1.2 Anomalies chromosomiques de nombre en mosaïques

Les mosaïques sont caractérisées par la présence d'au moins deux clones cellulaires à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote du fait d'une erreur lors des premières divisions de l'œuf par anomalie de ségrégation d'un chromosome (non-disjonction mitotique). Ces malségrégations sont particulièrement fréquentes dans les chromosomes sexuels. Les mosaïques ont une composition variable en fonction :

- de la précocité de la (ou des) non-disjonction (s) mitotiques.

45, X/ 47, XXX sans aucune cellule à 46 = événement zygotique.

45, X/ 46, XX/ 47, XXX : événement post-zygotique, d'autant plus tardif que les cellules 46, XX sont plus nombreuses.

- de la pression de sélection à laquelle ces populations cellulaires peuvent réagir de façon différente, in vivo, avec avantage d'un clone sur un autre, ou combinaisons chromosomiques létales.

- de la répartition des populations cellulaires au cours de l'embryogenèse. La proportion des différents clones peut varier d'un organe à l'autre. Une mosaïque peut même exister isolément dans un organe (dont la gonade). En effet, le mosaïcisme gonadique provient d'une mutation qui survient à l'étape post zygotique durant le développement embryonnaire. Si la mutation atteint simplement les cellules qui doivent former les gonades, les gamètes portent la mutation et les cellules somatiques des patients sont complètement normales (Bernards)³.

Par ailleurs, un problème additionnel existe puisque les proportions des différents compléments chromosomiques observés dans le tissu analysé (par exemple les lymphocytes en culture) ne reflètent pas nécessairement les proportions présentes dans d'autres tissus.

L'intensité du phénotype dépend du dosage respectif de ces deux populations cellulaires. On observe généralement que les individus porteurs d'une anomalie en mosaïque ont un phénotype moins sévère que quand l'anomalie est pure.

La nomenclature des anomalies chromosomiques de nombre en mosaïque est ainsi représentée : la formule de toute la population avec une / séparant les différents clones cellulaires d'un même sujet (ex. 47, X / 46, XX / 47, XXX).

2.2 Les anomalies chromosomiques de structure

Les anomalies de structure se traduisent par des variations de la longueur des chromosomes, de la position de leur centromère et/ou de la disposition des bandes. Elles résultent de cassures portant sur un ou plusieurs chromosomes non homologues et suivie par un ou plusieurs recollements anormaux intra- ou inter-chromosomiques. Ces anomalies peuvent être classés en fonction de leurs types cytologiques (telles les translocations et les délétions qui sont les plus fréquentes) et de leurs conséquences phénotypiques (anomalie équilibrée ou déséquilibrée). Certains réarrangements sont stables, capables de passer sans changements à travers la division cellulaire, tandis que d'autres sont instables. Pour être stable, un réarrangement chromosomique doit posséder un seul centromère fonctionnel et deux télomères (Therman)⁴.

2.2.1 Aberrations chromosomiques structurales équilibrées

Quand l'anomalie de structure est équilibrée, le complément chromosomique possède un contenu normal d'information génétique (sans perte ni gain), ainsi s'explique la normalité du phénotype des sujets porteurs. Ces anomalies peuvent néanmoins entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés et par là une descendance anormale.

a. Les inversions (inv)

Résultent de deux cassures survenues dans des régions différentes d'un même chromosome, suivies d'une rotation de 180° puis d'un recollement du segment intermédiaire.

Elles sont dites péricentriques si l'inversion intéresse la partie centrale de part et d'autre du centromère, la cassure survient alors sur les deux bras du chromosome ou paracentrique si elle intéresse l'un des bras du chromosome. Dans tous les cas, il en résulte une inversion de la séquence des gènes.

Les conséquences des deux types d'inversion sont différentes. En présence d'une inversion, une boucle est formée lors de l'appariement des chromosomes en méiose I (Gardner)⁵. Lorsque l'inversion est paracentrique, les chromosomes recombinants sont acentriques ou dicentriques. Ceci est incompatible avec la naissance d'un enfant vivant, bien qu'il y ait eu de rares exceptions. Donc, le risque pour un porteur d'une inversion paracentrique d'avoir un enfant vivant avec un caryotype anormal est en effet minime.

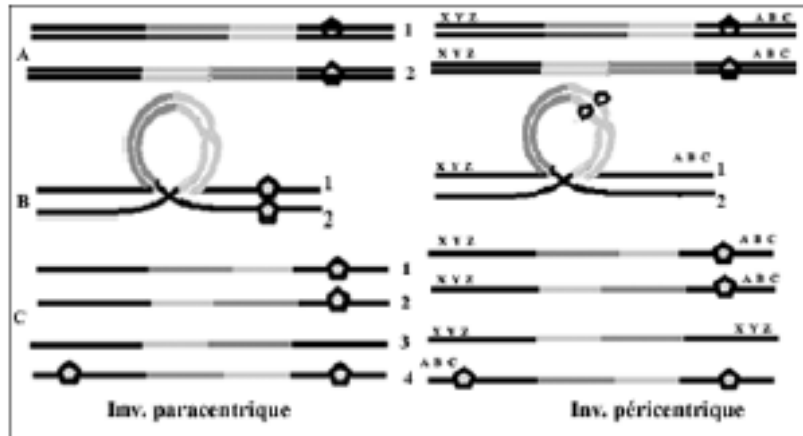


Figure 5 : Inversions chromosomiques

Une inversion péricentrique au contraire peut conduire à la formation de gamètes déséquilibrés porteurs de duplication et de déficience de segments chromosomiques. Celle-ci est responsable de fausses couches, parfois d'une stérilité chez l'homme.

Noté inv , suivi du numéro du chromosome, suivi des points de cassures, ex: $inv(9)(p11q13)$; $inv(Y)$.

b. Les translocations

Elles concernent un échange de matériel chromosomique entre deux chromosomes. Ces translocations sont particulièrement fréquentes chez les couples qui ont eu deux ou plusieurs avortements spontanés et chez les hommes stériles que dans la population générale.

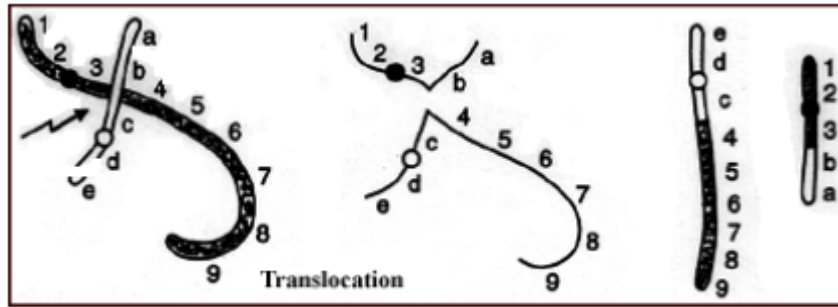


Fig 6 :: Translocation chromosomique.

On décrit deux types de translocations :

- Les translocations robertsoniennes (rob)

Elles impliquent 2 chromosomes acrocentriques qui fusionnent près de la région centromérique avec perte de leurs bras courts. La formule chromosomique qui en résulte comprend 45 chromosomes, deux acrocentriques étant remplacés par un chromosome métacentrique. La perte des bras courts des deux chromosomes acrocentriques est sans retentissement phénotypique pour le sujet porteur. Elles entraînent lors de la méiose, le risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome.

Notés t suivie d'une parenthèse indiquant le numéro de chaque chromosome suivi de la notation q, ex : t (14 ; 21).

- Les translocations réciproques (rcp)

Elles résultent de deux cassures chromosomiques survenues sur deux chromosomes différents puis recollement anormal après un échange réciproque de leurs fragments distaux. Il n'y a pas eu de perte de matériel génétique au niveau des cassures, le capital génétique est donc complet mais réparti de façon différente.

Lorsque les chromosomes d'un individu porteur d'une translocation réciproque s'apparient en méiose, une figure en forme de croix est formée.

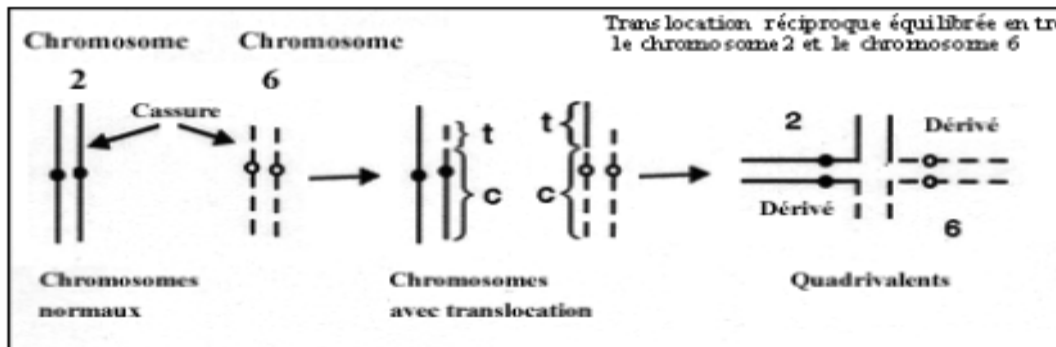


Figure 7 : Translocation réciproque entre le chromosome 2 et le chromosome 6.

On reconnaît trois types de ségrégations méiotiques :

b.1 La ségrégation alternée, le type habituel de ségrégation 2

Produit des gamètes équilibrés qui ont soit un complément chromosomique normal, soit les deux chromosomes transloqués.

b.2 La ségrégation adjacente-1

Les centromères homologues ségréguent, l'un des deux chromosomes remaniés est transmis avec l'homologue normal de l'autre paire.

b.3 La ségrégation adjacente-2

Elle est exceptionnelle.

Les ségrégations adjacentes-1 et adjacentes-2 produisent des gamètes déséquilibrés. Il existe également des complications méiotiques possibles, en particulier le risque de non-disjonction résultant en une ségrégation 3 :1. Ce dernier type est un processus rare qui aboutit à un œuf comptant 45 ou 47 chromosomes. Les deux chromosomes remaniés sont transmis ensembles avec l'un des homologues normaux, ou bien les deux homologues normaux sont

transmis avec l'un des chromosomes remaniés. Tous les chromosomes peuvent être concernés par un tel réarrangement.

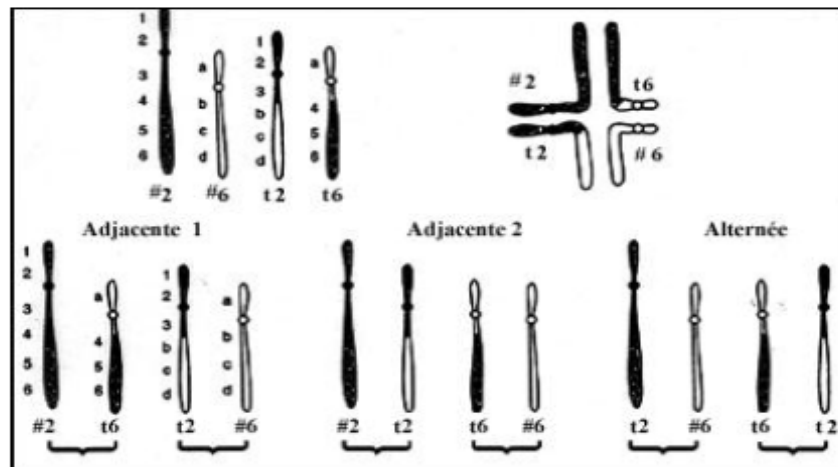


Fig.8 : Translocation réciproque : gamètes attendus lors de la ségrégation méiotique.

L'infertilité pourrait s'expliquer par l'un des deux mécanismes suivants :

b.4 Production de gamètes génétiquement déséquilibrés

Ce serait surtout le fait des translocations réciproques, par la suite d'une ségrégation chromosomique en anaphase I, sur le type adjacent ou 3 :1 (Jalbert)6.

b.5 Altération de la spermatogénèse avec oligospermie ou azoospermie.

Elle résulterait plutôt d'une translocation robertsonnienne. Lorsque les réarrangements se font entre les chromosomes hétérologues lors de la première méiose, il se crée des associations chromosomiques trivalentes avec gamètes déséquilibrés responsables d'anomalies congénitales et d'avortements spontanés (Lamont)7.

- Les translocations par échange de bras entiers

Ces translocations donnent, à la méiose, des gamètes disomiques pour un bras et nullosomique pour l'autre. Les zygotes sont rarement viables. Ce type de translocation s'observe plutôt dans les stérilités ou avortements à répétition.

La translocation est notée t, suivi d'une parenthèse indiquant les numéros des 2 chromosomes impliqués, séparé d'un point-virgule ; une deuxième parenthèse indique les points de cassure sur chacun des 2 chromosomes. Ex : 46, XY, t(3;5) (p14;q34).

- Les insertions (ins)

L'insertion est une translocation non réciproque qui survient lorsqu'un segment perdu par un chromosome est réinséré dans un autre chromosome, soit dans son orientation habituelle soit dans une orientation inversée. Ainsi peuvent se produire des enfants porteurs de duplication ou de délétion pour le segment inséré, de même que des enfants normaux ou porteurs de l'inversion

2.2.2 Aberrations chromosomiques structurales déséquilibrées :

Quand une anomalie est déséquilibrée, il y a addition ou perte de l'information génétique. Il en résulte une traduction phénotypique anormale. Ces anomalies déséquilibrées peuvent survenir de novo ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré. Elles comprennent des remaniements intra chromosomiques.

a. Les délétions (del)

Elles sont représentées par la cassure d'un chromosome avec formation d'un segment acentrique plus ou moins grand, qui sera perdu lors des divisions ultérieures. La cassure peut être terminale, résultant d'une seule cassure ou interstitielle, due à deux cassures. Elles sont détectées par les techniques classiques de marquage sinon par cytogénétique moléculaire en cas de

microdélétions (Ledbetter)⁸. Les délétions sont produites le plus souvent de novo, mais peuvent survenir également, par un crossing-over inégal entre des chromosomes homologues mal alignés ou des chromatides sœurs, ou par une ségrégation anormale d'une translocation équilibrée ou d'une inversion. Quant la délétion se produit pendant la gamétogenèse, elle se traduit éventuellement, après fécondation du gamète par une monosomie partielle chez l'embryon. Les conséquences cliniques dépendent de la taille du segment perdu, du nombre et de la fonction des gènes qu'il contient.

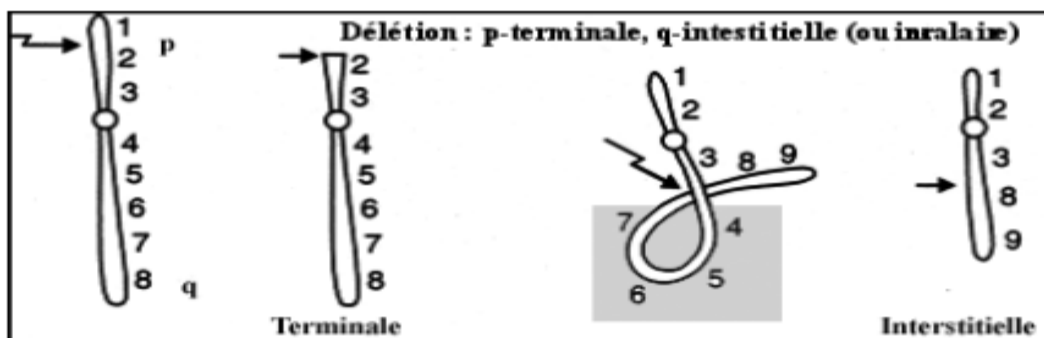


Fig. 9 : Délétions chromosomiques

Noté del, suivi du numéro du chromosome dans une première parenthèse, suivi dans une deuxième parenthèse des 2 points de cassure indiquant la région délétée (délétion interstitielle). Dans le cas où la délétion serait terminale, un seul point de cassure est noté (cependant un chromosome ne peut être stable que s'il porte à chaque extrémité un télomère).

Sur un gonosome, une délétion provoque des troubles de la différenciation sexuelle et de la gamétogenèse (sauf pour la partie distale de l'Yq), ex : 46, XX, del (X)(q21-q27).

b. Les chromosomes en anneau (r)

Rares, ils sont dus à une cassure au niveau des deux extrémités d'un chromosome suivie d'une réunion circulaire des segments intermédiaires en anneau avec perte des segments distaux. Phénotypiquement, le retentissement peut être celui d'une délétion, mais aussi d'une duplication.

Noté : r (ring), suivi du numéro du chromosome dans une parenthèse, suivi éventuellement d'une deuxième parenthèse indiquant les points de cassures, ex : chromosome Y en anneau noté 46, X, r(Y).

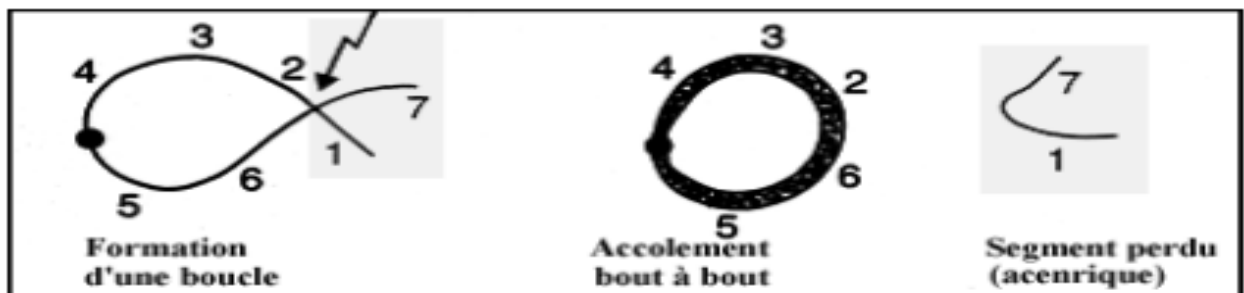


Fig. 10 : Chromosome en anneau

c. Les isochromosomes (i)

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre. Ainsi, dans un isochromosome, un bras chromosomique manque, l'autre est dupliqué. Le sujet est donc partiellement monosomique et partiellement trisomique. Deux mécanismes de formation de l'isochromosome ont été documentés : il peut s'agir soit d'une mauvaise division du centromère en méiose II, soit d'une translocation d'un bras chromosomique sur son chromosome homologue au niveau de sa partie proximale. L'isochromosome le plus fréquent est celui du bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner, noté 46, X, i (Xq).

D'autres isochromosomes peuvent être rencontrés tel l'isochromosome du bras court de

L'X noté 46, X, i (Xp), ou l'isochromosome de l'Y noté 46, X, i (Y).

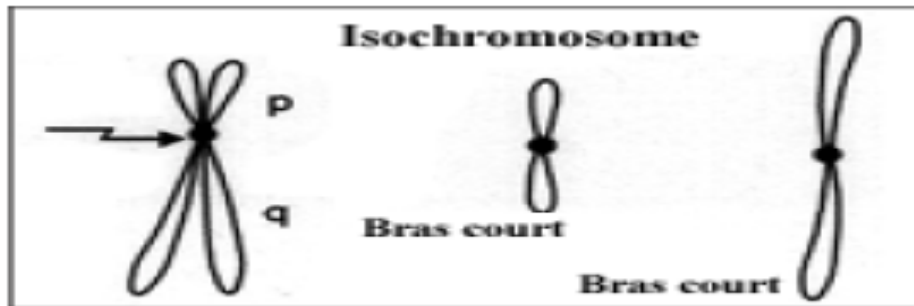


Fig.11 : Isochromosome du bras court (p) et isochromosome du bras long (q).

d. Les duplications (dup)

Il s'agit de dédoublement d'un segment chromosomique ou de quelques paires nucléotidiques. Elles peuvent se produire soit en tandem, dédoublement des bras long ou court d'un chromosome, soit en miroir si le chromosome est entièrement dédoublé.

Les duplications d'un fragment de chromosome donnent alors des trisomies partielles.

Ce sont des remaniements rares qui peuvent avoir pour origine un crossing-over inégal ou une ségrégation anormale lors de la méiose chez un individu porteur d'une translocation ou d'une inversion. Ex. 46, X, dup(Xq22-q23).

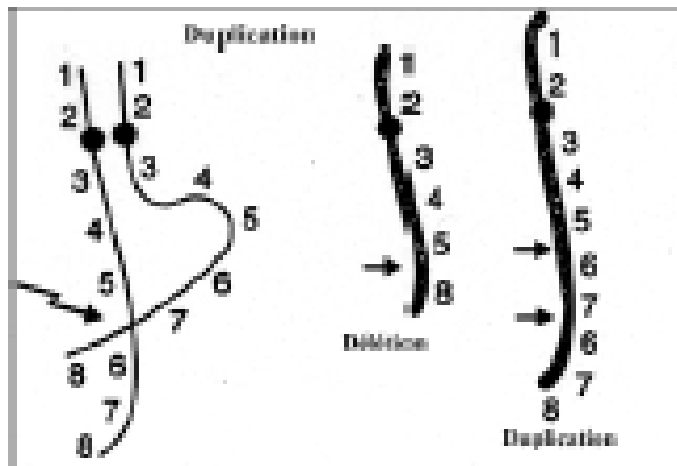


Fig12 : Duplication chromosomique

e. Les chromosomes dicentriques (dic)

Ces chromosomes résultent de la fusion de deux segments chromosomiques, chacun possédant un centromère et perte du fragment acentrique. Il en résulte un chromosome avec 2 centromères qui est hautement instable, une cassure peut se produire alors pendant la méiose. C'est un remaniement déséquilibré, particulièrement fréquent en cas de translocation robertsonienne. Si les deux centromères sont proches l'un de l'autre ou si l'un des centromères est inactivé, un dicentrique peut être stable. De tels chromosomes sont parfois appelés "pseudo-dicentriques". Les pseudo-dicentriques les plus fréquents impliquent les chromosomes sexuels ex : chromosome Y dicentrique noté : 46, X,dic (Y), chromosome X dicentrique noté : 46,X,dic (X).

f. Les petits chromosomes surnuméraires ou marqueurs (Mar)

Ce sont des éléments chromosomiques non reconnaissables, fréquemment observés en mosaïque. Il peut s'agir soit d'un élément de taille importante, soit

d'un petit élément surnuméraire au caryotype constitutionnel, avec ou sans retentissement phénotypique. Ex : 46, XY/45,X0/46,X,+mar.

g. Les sites fragiles (fra)

On observe chez certains individus une zone de fragilité constitutionnelle localisée sur un autosome donné. Un éventuel rôle défavorable lors de la méiose demeure très discuté. C'est, en effet, souvent chez des couples ayant eu des troubles de la reproduction que l'on observe les zones de fragilité (Sutherland)⁹.

h. Les remaniements complexes :

On peut rencontrer des remaniements impliquant plus de 2 chromosomes et/ou plus de 3 points de cassures et réalisant des figures diverses. Ces remaniements sont mis en évidence grâce aux techniques de marquage.

*Facteurs de risque
de l'infertilité
feminine*



Les facteurs de risque non spécifiques les plus importants sont l'état de santé physique et mental et l'âge. Ils influencent les chances et du même fait le pronostic d'une éventuelle grossesse.

1. Infertilité et psychologie :

Représenté par l'Infertilité secondaire qui succède à la perte de la grossesse ou de l'enfant précédent (fausse couche, avortement provoqué, mort fœtale, grossesse extra utérine) toutes les pathologies obstétricales antécédentes peuvent être par un effet traumatique responsables d'une inhibition de la fécondation ultérieure [7]. Il s'agit bien d'infertilités secondaires au sens médical habituel : un début de grossesse a eu lieu auparavant, terminé tragiquement, puis l'infertilité s'est installée. La grossesse, si elle s'installait, se présenterait comme une catastrophe psychique et/ou vitale et la stérilité, aussi douloureuse soit-elle moralement, en protège le sujet. Tel est le scénario intérieur qui habite ces femmes. Ces cas sont souvent simples à identifier par le seul récit anamnestique soulignant les événements biographiques récents ou plus anciens. L'effet traumatique, inhibant la procréation suivante, concerne la représentation mentale et non la gravité au plan de la réalité médicale. Par conséquent, nous pensons qu'il est justifié de rapprocher ces infertilités secondaires d'autres cas d'infertilité où l'antécédent est constitué non plus par une grossesse perdue par la femme mais par une catastrophe (parfois oubliée) ayant touché sa lignée de filiation féminine (mère, grand-mère, tante).

Nous avons ainsi connu des cas où l'infertilité de la fille était liée à la représentation que celle-ci avait du viol d'autrefois de sa propre mère ; pour d'autres de la survenue d'une psychose puerpérale maternelle ancienne ou même de la mort maternelle à leur propre naissance ou à celle d'un enfant puîné [8].

Infertilités par fixation névrotique : Le même mécanisme d'inhibition de la procréation peut être invoqué lorsque par un mécanisme névrotique, la patiente s'est arrêtée à une étape clé de son développement psychoaffectif. Là encore il s'agit pour elle d'éviter la confrontation avec une représentation mentale refoulée qui appartient non plus à un passé insupportable (comme une grossesse perdue ou une catastrophe maternelle ancienne) mais aux fantasmes habituels du développement psychosexuel. La grossesse, si elle survenait, donnerait corps à un fantasme de l'enfance (par exemple l'enfant que toute fille a un jour désiré son père). La situation de stérilité permet d'escamoter cette représentation. Le mécanisme est celui de la fixation par la névrose à une étape de la maturation psychique [9].

2. Infertilité et malnutrition : Sous-nutrition et reproduction féminine

Dans les pays industrialisés, la pathologie de la reproduction liée à la sous-nutrition est en rapport avec des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale, boulimie) ou la pratique intensive d'un sport, responsables d'une aménorrhée liée au poids qui touche 1 à 5% des femmes.

En effet, la mise en route de l'activité ovarienne cyclique à la puberté requiert un poids (47 kg) ou une masse grasse critique.

Cependant, le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est plus dépendant de la balance énergétique que du poids lui-même. Les états de maigreur constitutionnelle ne s'accompagnent pas toujours d'anomalies du cycle si l'apport calorique reste large et à l'inverse, des aménorrhées hypothalamiques peuvent se rencontrer chez des femmes de poids normal mais ayant une alimentation sélectivement restreinte en matières grasses. Les mécanismes par

lesquels les signaux nutritionnels régulent la fonction gonadique ne sont pas totalement élucidés mais font intervenir une régulation hypothalamique et suprahypothalamique de la sécrétion de GnRH par la leptine, l'insuline et le système des facteurs de croissance insulinique (IGF), les systèmes dopaminergiques et opioïdes, et d'autres neuromédiateurs centraux. Chez les femmes anovulatoires de faible poids, les taux de leptine sont bas et l'injection de leptine peut rétablir une pulsativité normale de la GnRH, voire même une ovulation [10].

Si l'anovulation est responsable de l'infertilité, après retour à un poids normal, la fertilité de ces patientes est normale [11] [12] . De plus, le poids semble être un mauvais facteur prédictif de conception lors d'un traitement par pompe à GnRH.

En revanche, l'évolution de la grossesse est altérée par les troubles du comportement alimentaire avec peut-être plus de FCS et surtout un risque quatre fois plus élevé d'accouchement prématuré [13] et un plus faible poids de naissance[14] .

Cela implique donc la nécessité d'un contrat de poids avant mise en route de tout traitement inducteur de l'ovulation et un suivi rapproché de la grossesse qui doit être considérée comme une grossesse à risque.

Chez les patientes infertiles traitées en AMP, il ne semble pas y avoir d'impact d'un IMC inférieur à 20 ou inférieur à 18,5 sur les résultats en termes de taux d'accouchement [15][16].

Un autre modèle intéressant pour étudier l'impact de la sous-nutrition sur la vie reproductive est celui de la famine de l'hiver 1944 à 1945 aux Pays-Bas pendant la seconde guerre mondiale. Les femmes sévèrement exposées à cette

famine entre l'âge de trois et 13 ans ont vu leurs capacités reproductives ultérieures altérées alors que celles exposées in utero ont eu d'avantage de succès reproductif que celles nées dans les deux ans précédant ou suivant cette famine. Lorsque l'état de sous-nutrition est transitoire, il semble donc avoir un impact différent sur la fertilité ultérieure en fonction du moment où il intervient au cours du développement du système de reproduction féminin.

3. Surpoids, obésité et reproduction féminine

On assiste à une véritable épidémie d'obésité dans les pays industrialisés en particulier aux États-Unis où si rien n'est fait pour enrayer cette épidémie 50 % de la population féminine sera obèse en 2020 [17] avec des conséquences lourdes sur la santé : augmentation du risque de DNID, de maladies cardiovasculaires, de cancer, d'arthrose et d'apnées du sommeil.

L'obésité touche trois à cinq fois plus les individus des classes socioéconomiques les plus faibles. Elle s'accompagne d'une augmentation de la fréquence, de la sévérité et de la précocité de survenue du syndrome métabolique qui combine répartition prédominante de la graisse au niveau abdominal, dyslipidémie, hypertension artérielle et perturbation du métabolisme du glucose et de l'insuline. Or la graisse abdominale et l'insulinorésistance (IR) sont deux facteurs majeurs impliqués dans la perturbation du cycle menstruel chez la femme.

Dans la population générale, le risque relatif d'infertilité par anovulation est multiplié par 1,3 (IC à 95 % : 1,2—1,6) pour un IMC compris entre 24 et 25,9 et augmente jusqu'à 3,7 (IC à 95 % : 2—3,7) pour un IMC supérieur à 32 [18]. La part du surpoids dans l'infertilité par anovulation est deux fois plus importante que celle du sous-poids. Néanmoins, les femmes présentant une obésité gynoïde ont rarement une perturbation des cycles et ont des taux d'androgènes normaux. Inversement, l'obésité androïde est impliquée dans les troubles de l'ovulation [19][20] et le rapport taille/hanche est corrélé à la prévalence des troubles du cycle.

Or l'épidémie d'obésité s'accompagne d'un accroissement de l'obésité abdominale : en France en 2006 l'étude ObEpi recense 35,8 % de femmes avec un tour de taille supérieur à 88 cm.

La répartition corporelle de la graisse semble également impliquée dans les performances reproductives puisque dans une étude prospective de 500 femmes en insémination avec sperme de donneur, on note une corrélation négative entre le rapport taille/hanche et le taux de conception après ajustement pour l'âge, la parité, le poids, la durée des cycles et la consommation de tabac

L'obésité est surtout parfaitement connue pour aggraver les troubles de l'ovulation chez les patientes ayant une prédisposition au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [21][22] qui est la principale cause d'infertilité par anovulation. Le SOPK tel que défini par les critères de la conférence de consensus de Rotterdam associe au moins deux des éléments de la triade : anovulation, hyperandrogénie et aspect échographique typique. Seulement 60 % des patientes environ présentent la triade complète] et un de ces éléments peut être manquant donnant des tableaux tout à fait différents tant pour la

présentation, que pour la prise en charge et le pronostic. L'IR, qui est caractérisée par une efficacité réduite de l'insuline au niveau de certains tissus cible tels, le muscle (diminution du transport du glucose) et l'adipocyte (diminution de l'effet antilipolytique), est associée à l'accumulation de la graisse abdominale. Si elle est sévère, elle s'accompagne également d'un acanthosisnigricans (aspect grisé de la peau aux zones de frottement).

En dehors des troubles de l'ovulation liés au SOPK où le rôle du poids dans l'anovulation et l'infertilité qui en découle est prépondérant, de nombreuses femmes obèses n'ont aucune difficulté pour devenir enceinte et avoir des enfants. Néanmoins, chez les femmes fertiles qui ont conçu spontanément, le poids est responsable d'un allongement du délai nécessaire à la conception. Chez les femmes ovulatoires et hypofertiles, une augmentation de 1 point de l'IMC au-delà de 39 kg/m² diminue les taux de grossesse spontanée à un an de 4 % [43]. Le poids est aussi associé à une augmentation du risque de fausses couches spontanées (FCS) [24],[25] précoces OR 1,2 (IC à 95 % : 1,01—1,46) et de FCS itératives OR 3,5 (IC à 95 % : 1,03—12,01) par rapport aux femmes de poids normal dans le cadre d'une conception naturelle. Chez les femmes traitées en AMP par FIV/ICSI, la méta-analyse de 12 études montre qu'un IMC supérieur à 25 diminue les chances de grossesse OR 0,71 (IC à 95 % : 0,62—0,81), nécessite de plus fortes doses de gonadotrophines (différence moyenne pondérée +210 UI) (IC à 95 % : 149—271), augmente le risque de FCS OR 1,33 (IC à 95 % : 1,06—1,68).

L'effet de l'IMC est cependant plus marqué sur le taux de succès des femmes jeunes que des femmes de plus de 36 ans où l'altération de la qualité ovocytaire devient le facteur prédominant d'échec. Enfin, le don d'ovocytes constitue un modèle particulièrement intéressant pour étudier les effets

extraovariens du poids c'est-à-dire indépendant de la réponse à la stimulation et de la qualité ovocytaire puisque les ovocytes de donneuses sont transférés après fécondation dans l'utérus de receveuses. Les études dans ce modèle suggèrent un rôle du poids sur l'endomètre et le développement embryonnaire précoce. En effet, le taux de grossesse évolutive des receveuses en surpoids ou obèses est significativement diminué comparé à celui des receveuses de poids normal ou en sous-poids [23].

4. L'âge

La fertilité de la femme diminue dramatiquement dans les dix ans suivant son 35e anniversaire. La fertilité relative d'une femme de 35 ans n'est plus que de la moitié environ de celle d'une femme de 20 ans, et à 45 ans elle n'est plus que d'un vingtième environ [191]. Ce problème est encore accentué par le fait que le risque de fausse-couche augmente avec l'âge et atteint 50% entre 40 et 45 ans.

Si l'on envisage d'utiliser une méthode telle que la FIV ou l'ISCI (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes), il faut respecter la Loi sur la Procréation Médicalement Assistée (LPMA). L'article 3 de la LPMA exige que les techniques de procréation ne soient utilisées que chez « des couples qui, en considération de leur âge et de leur situation personnelle, paraissent être à même d'élever l'enfant jusqu'à sa maturité. »

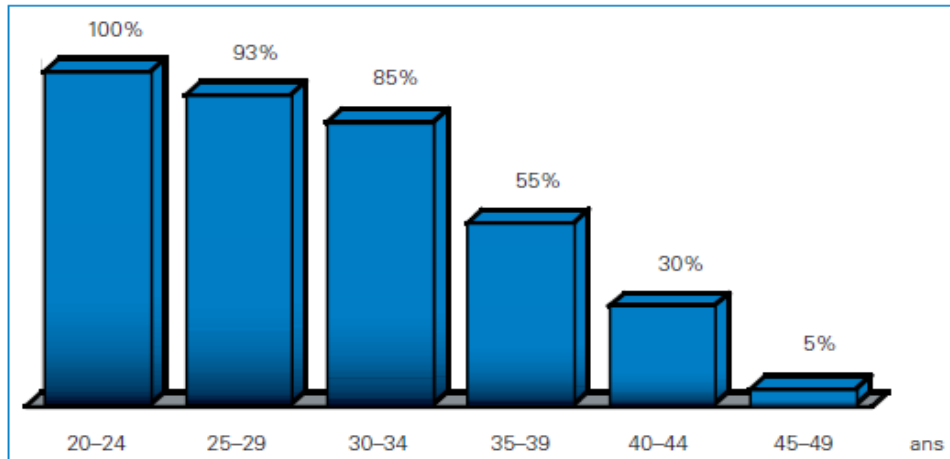


Fig 13 : Fertilité relative de la femme en fonction de son âge .

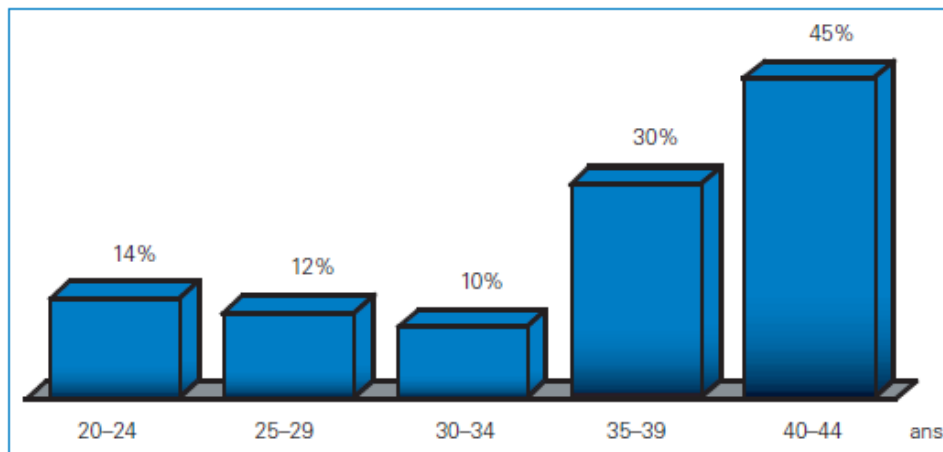


Fig14 : Risque d'avortements en fonction de l'âge

5.Profil socioprofessionnel :

Un facteur important responsable de la recrudescence dans les cas d'infertilité est l'avancée socioprofessionnelle de la femme. Le fait d'allonger les études avant d'envisager une grossesse a repoussé l'âge moyen de la première grossesse, actuellement étant à 31.7 ans pour une femme suisse. Cependant, le potentiel reproductif d'une femme diminue à partir de 25 ans, et après 40 ans, la possibilité d'une grossesse est inférieure à 10%. [30][31].

6. Infertilité et tabac

L'effet délétère du tabagisme sur l'infertilité naturelle et assisté est désormais bien démontré, le tabac augmente le risque de l'infertilité (OR=1.6)[27][28] diminue la fécondabilité, allonge le délai naturel de conception par rapport à des patients non tabagiques et augmente le risque de fausses couches spontanées, et augmente également le risque d'IOP avec un âge moyen de ménopause chez le tabagiques < 2 ans par rapport aux non fumeuses.

En FIV malgré une certaine hétérogénéité des études , de nombreux paramètres semblent affectés :des taux de FSH, d'Œstradiol ,d'androgènes à j3 du cycle plus élevés, doses de gonadotrophines consommés plus élevées en stimulation ovarienne ,diminution du pic d'œstradiol le jour du déclenchement , perturbation de la stéroïdogenèse folliculaire , et diminution du nombre d'ovocytes recueillis, modification de la maturation ovocytaire , diminution du taux de fécondation , altération de la qualité embryonnaire , altération de la réceptivité utérine et diminution des taux d'implantation et des taux de grossesse [29].

7. Traitements anti-cancéreux (chimiothérapies, radiothérapies) et les immunosuppresseurs :

En provoquant une altération de l'ovulation qui est souvent irréversible

Avec des Effets dose-dépendants sur la fertilité féminine. [32]

Principales étiologies



1. Généralités :

La fertilité chez la femme dépend de plusieurs facteurs :

- 1) un nombre suffisant de follicules ovariens contenant des ovocytes de bonne qualité ;
- 2) une sécrétion hormonale adéquate de l'hypothalamus et de l'hypophyse permettant la sélection, la croissance, la dominance et l'ovulation du follicule ;
- 3) des trompes perméables pour permettre la migration de l'ovocyte et des spermatozoïdes afin qu'ils se rencontrent ;
- 4) la présence d'un utérus pour que l'embryon s'implante ;
- 5) la sécrétion d'hormones ovariennes, l'œstradiol et la progestérone qui préparent l'endomètre, paroi interne de l'utérus, afin de permettre l'implantation de l'embryon lors de la période optimale, appelée fenêtre d'implantation ;
- 6) une absence de sécrétion excessive d'androgènes qui risquent de perturber l'ovulation.

Tous ces différents facteurs peuvent être altérés et peuvent générer seuls ou en association une infertilité féminine.

Pour avoir une fertilité normale, il est de plus nécessaire d'avoir un bon développement de l'embryon, du fœtus et d'éviter les complications éventuelles de la grossesse et de l'accouchement[39].

L'enquête Thonneau, en 1991, a permis de répertorier les principales causes d'infertilité féminine (Thonneau et al., 1991).

Chez la femme, les troubles de l'ovulation constituent la cause principale d'infertilité (33 à 35%). Si l'ovulation est complètement absente on parle d'anovulation, si celle-ci est présente mais de mauvaise qualité on parle alors de dysovulation. Certaines anomalies des ovaires sont à l'origine de troubles ovulatoires particuliers tels que le Syndrome des ovaires micro- polykystiques (présence de nombreux petits kystes). D'autres dysfonctionnements peuvent être la conséquence d'un épuisement prématuré des ovaires. C'est le cas de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP ou ménopause précoce) correspondant à une défaillance ovarienne survenant avant l'âge de 40 ans.

Dans 26% des cas, des anomalies des trompes (obturation), pour la plupart dues à des infections génitales, peuvent être un obstacle mécanique à la rencontre des gamètes dans les voies génitales. Elles peuvent aussi causer des grossesses extra-utérines.

De même, les malformations utérines (bicornes unicervicaux 39%, cloisonnés 34%, bicornes bicervicaux 11%, unicornes 5%) concernent 3,5% des femmes infertiles.

L'endométriose est une pathologie concernant 4% des cas d'infertilité féminine. Elle correspond à la prolifération anormale de la muqueuse utérine en dehors de l'utérus, en particulier au niveau des ovaires pouvant perturber la rencontre de l'ovocyte et des spermatozoïdes et influencer sur la qualité de l'ovulation. Enfin la glaire cervicale peut également être en cause (dans 4% des cas d'infertilité féminine), elle peut être sécrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH) à cause d'infections, de dysfonctionnement des glandes endocervicales ou suite à des traitements de lésions du col de l'utérus[40].

MECANISMES	CONSEQUENCES	ETIOLOGIE
Trouble de l'ovulation	<ul style="list-style-type: none"> - Anovulation - Dysovulation 	<ul style="list-style-type: none"> - Hormonale (Ovaires polykystiques, hyperprolactinémie, hypogonadisme hypogonadotrope, tumeur hypophysaire) - Génétique (45,X) - Insuffisance ovarienne précoce - Toxique (chimio ou radiothérapie) - Anorexie, sport en excès, psychogène
Anomalie tubaire (obstruction, déficit fonctionnel)	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de rencontre des spermatozoïdes avec l'ovocyte 	<ul style="list-style-type: none"> - Séquelle infectieuse (salpingite) - Séquelle chirurgicale
Anomalie cervicale	<ul style="list-style-type: none"> - Défaut de pénétration des spermatozoïdes dans le mucus cervical 	<ul style="list-style-type: none"> - Conisation cervicale - Défaut de glaire cervicale (qualité, quantité)
Anomalie de l'endomètre	<ul style="list-style-type: none"> - Défaut d'implantation 	<ul style="list-style-type: none"> - Malformation utérine - Polype - "Utérus distilbène"
Insuffisance lutéale	<ul style="list-style-type: none"> - Défaut de développement embryonnaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Hormonale

Tableau 1 : Les différents mécanismes de l'infertilité et leurs conséquences

2. Fausses couches spontanées :

Définitions :

On parle de fausse couche spontanée (FCS) en cas « d'expulsion ou d'extraction hors de la mère d'un embryon ou d'un fœtus pesant moins de 500g et de moins de 22 semaines d'aménorrhée (SA) » (OMS, 1997).

On parle de fausse couche « précoce » lorsque celle-ci survient avant 15 SA. 12 à 15% des grossesses cliniquement reconnues et 50 à 60% de toutes les grossesses se terminent par un AS dans l'espèce humaine (Edmonds et al., 1982 ; Wilcox et al., 1988) pour la majeure partie très tôt dans la gestation, autour de la période d'implantation. Il y a une augmentation du risque d'avortement en fonction du nombre d'accidents précédents (Figure 18 et Tableau 2) (Knudsen et al., 1991 ; Regan et al., 1989)

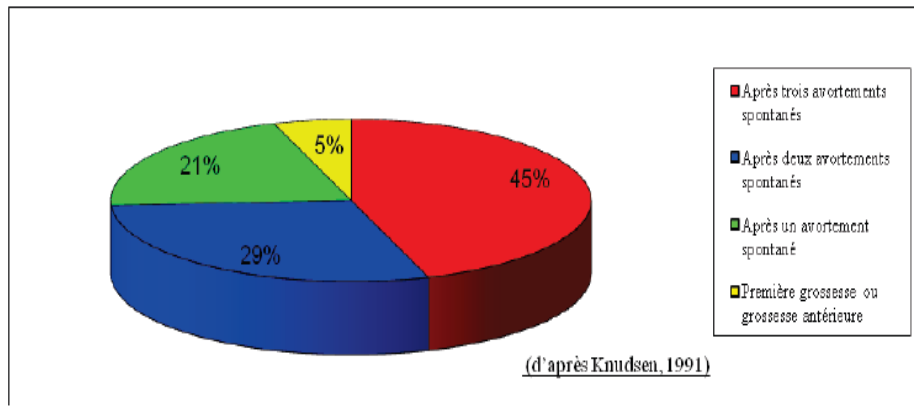


Fig18 : Augmentation du risque d'AS avec le nombre d'antécédents (Knudsen et al ..1991) le risque d'un AS est déterminé par l'issue des grossesses antérieures .

Nombre de fausses couches	Risque de FCS pour la grossesse en
0	10-15%
1	13-26%
2	17-35%
3	25-46%

Tableau 2 : Evaluation du risque de récurrence en fonction du nombre de fausses couches spontanées antérieures (« Protocoles cliniques en obstétrique » Par Dominique Cabrol, François Goffinet, paru le 13/11/2008)

On définit les avortements spontanés à répétition (RSA) comme au moins trois avortements successifs. Un à 5% des couples seraient concernés par l’RSA (Rai and Regan, 2006). Cependant les causes des RSA restent inconnues dans 50 à 80% des cas (2008 ; Plouffe et al., 1992).

Bien que la qualité de l’implantation puisse être à l’origine d’RSA pendant toute la durée de la gestation, diverses raisons font penser que la pathogénèse est bien plus complexe. Le risque d’un nouvel avortement est directement lié au succès des gestations précédentes[41].

2.1 Données épidémiologiques des RSA

Les causes des RSA peuvent être anatomiques avec une fréquence des malformations congénitales variant entre 2 et 38%. Le cloisonnement utérin est la malformation utérine la plus souvent associée aux RSA [42]

Un avortement précoce est dans la plupart des cas associé à un caryotype anormal de l'embryon. Les anomalies chromosomiques les plus souvent en cause sont les trisomies autosomiques, la monosomie X et les polyploïdies.

Trois pour cent des couples confrontés à des AS comportent un conjoint présentant des réarrangements chromosomiques importants. L'anomalie chromosomique la plus fréquemment rencontrée est la translocation balancée (transfert de segments entre chromosomes non homologues) (Stephenson and Sierra, 2006)[44]

Les causes immunologiques peuvent être auto-immunes (syndrome anti-phospholipide ou SAPL) ou allo-immunes (réponse immunitaire inappropriée envers l'embryon pouvant diminuer la tolérance maternelle). La prévalence du

SAPL chez des femmes atteintes d'RSA est d'environ 15% (Rai et al., 1995).

Dans la plupart des études on relève une augmentation des anticorps anti-phospholipides allant jusqu'à 42% chez les femmes stériles. Les anticorps anti-phospholipides pourraient intervenir à la fois sur la nidation et sur la croissance foetale. Les pertes foetales seraient la conséquence d'une ischémie placentaire (Balasch et al., 1998 ; Roussev et al., 1998)[46]. Les traitements du SAPL combinent l'aspirine et l'héparine, et améliorent la survie des foetus. En effet, 70% des patientes traitées ont des gestations menées à terme (Empson et al., 2002)[45][47]

Il a été également montré que l'hyperactivation du système du complément due à une formation exagérée de complexes immunologiques, est fréquente chez des patientes sujettes au SAPL (Oku et al., 2012)[48].

Des causes endocriniennes peuvent également expliquer certains cas d'RSA. Le diabète mal soigné, le syndrome des ovaires polykystiques et l'hyper-prolactinémie sont associés à un risque d'RSA. L'administration de bromocriptine, un inhibiteur de la sécrétion de prolactine, diminue le taux d'avortements (Hirahara et al., 1998)[49]. De plus la prévalence des ovaires polykystiques est de 40% chez des patientes atteintes d'RSA tandis que chez des femmes sans antécédent elle n'est que de 22% (Rai et al., 2000)[50]. D'autres études montrent également que la résistance à l'insuline est associée à une augmentation des RSA (Craig et al., 2002)[51].

3. Principales étiologies :

a-Anomalies de l'ovulation

a.1 Anovulation

Ou absence d'ovulation peut être due à une anomalie ovarienne ou une anomalie hypothalamohypophysaire congénitale ou acquise.

Dans ce cas les hormones secrétées par les ovaires à savoir les œstrogènes et la progestérone sont basses, inférieures à la normale et on parle d'hypogonadisme [52] :

a.1.1 Hypogonadisme congénital

- **Hypogonadisme congénital d'origine ovarienne** : les œstrogènes sont bas mais la FSH est élevée. il se manifeste par un retard pubertaire et une aménorrhée primaire (la fille n'a jamais eu de règles) ; la principale cause est génétique : le syndrome de Turner dû à une délétion d'un chromosome X ; la petite fille présente un caryotype 45X0

- **Hypogonadisme congénital d'origine hypothalamo-hypophysaire** : les œstrogènes sont bas ainsi que la FSH. Il s'agit de pathologies rares comme : - le syndrome de Kallmann-de-Morsier qui associe à l'anovulation des troubles olfactifs (anosmie) des troubles de la vision des couleurs et une fente labiale ou palatine - le syndrome de Prader –Willi : associe une petite taille, des petites mains, de petits pieds et anovulation.

a.1.2 Hypogonadisme acquis

- **hypogonadisme acquis d'origine ovarienne** : il peut être dû à une ménopause précoce ou être d'origine toxique comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou des toxines :

+ **les ménopauses précoces**: la ménopause est dite précoce lorsqu'elle survient chez la femme avant l'âge de 40 ans. L'étiologie la plus probable est auto-immune avec fabrication d'anticorps antiovariens et antiovocytaires. Elle est souvent associée à d'autres maladies autoimmunes comme le diabète ou le lupus

+ **hypogonadisme ovarien d'origine toxique** : les femmes porteuses d'une galactosémie présentent souvent une ménopause précoce ; la chimiothérapie et la radiothérapie sont toxiques pour les ovocytes

- **hypogonadisme acquis d'origine hypothalamo-hypophysaire** : il est important de diagnostiquer une étiologie hypothalamo-hypophysaire car elle représente une cause curable d'anovulation ; il peut s'agir :

+ **d'une hyperprolactinémie** : qui entraîne une altération de la pulsativité de la GnRH et donc une non sécrétion de FSH et LH ; cliniquement on observe une aménorrhée et une galactorrhée. Les causes médicamenteuses des hyperprolactinémies sont à éliminer en 1ère intention : il s'agit des psychotropes, des antidépresseurs, des antiulcéreux les causes pathologiques sont surtout les adénomes hypophysaires à prolactine, l'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale sévère

+ **pathologies hypothalamiques** : il s'agit de certaines tumeurs comme les craniopharyngiomes et les gliomes, et de maladies de système avec infiltration de la tige pituitaire comme la tuberculose ou la sarcoïdose - pathologies suprahypothalamiques : l'aménorrhée psychogène est due à un stress socioenvironnemental et se caractérise par une diminution de la pulsativité de la sécrétion de GnRH ; les principales causes sont le sport intensif et l'anorexie mentale

+ **pathologies hypophysaires** : il s'agit du syndrome de Sheehan qui résulte d'une nécrose aigue de l'antéhypophyse secondaire à une hémorragie du post partum.

a.2 Dysovulations :

les dysovulations représentent la cause la plus fréquente d'infertilité ; elles associent les phases lutéales courtes, les phases lutéales inadéquates, les ovaires micropolykystiques et les troubles de la rupture folliculaire aboutissant à un follicule lutéinisé non rompu (LUF syndrome) Le syndrome des ovaires

polykystiques (OPK) est la cause la plus fréquente de dysovulation et donc d'infertilité ;

+ **Physiopathologie des OPK**: le stade terminal de sélection du follicule dominant est altéré, ce qui induit une accumulation d'un grand nombre de petits follicules dans lesquels les cellules de la thèque produisent une quantité importante d'androgènes ; des phénomènes d'insulinorésistance sont à l'origine de ce trouble.

+ **Cliniquement**: ces femmes présentent fréquemment une obésité, un hirsutisme et une dysovulation avec spanioménorrhée et au maximum une aménorrhée ; ces signes peuvent s'observer seuls ou associés

+ **Echographie**: on observe des ovaires augmentés de volume avec un nombre excessif de follicules de petite taille disposés en périphérie de l'ovaire

+ **Biologie**: la LH est élevée, la FSH est normale ; l'œstradiol est élevé, la testostérone peut être élevée.

b-Endométriose

L'endométriose correspond à l'implantation et au développement en situation ectopique des cellules endométriales, principalement sur le péritoine pelvien et les ovaires ; elle représente la deuxième cause d'infertilité féminine[52][59].

La stérilité dans l'endométriose s'explique par les obstacles anatomiques et fonctionnels à la fécondation, par les modifications du liquide péritonéal, par les modifications de la fonction ovarienne et par les troubles sexuels

b.1 Obstacles anatomiques et fonctionnels à la fécondation

- **Adhérences pelviennes** : elles peuvent être des lésions authentiquement endométriosiques en particulier quand elles sont hémorragiques ; elles peuvent être secondaires à la rupture d'un kyste dont le liquide est très adhésiogène. Elles peuvent enfin être la conséquence de la fibrose. Ces adhérences touchent principalement les ovaires et les trompes qui sont fixés, accolés entre eux et structures digestives voisines

- **Kystes ovariens** : les kystes ovariens endométriosiques peuvent être responsables de stérilité, surtout lorsqu'ils sont bilatéraux ou volumineux en réduisant la production ovocytaire et par les adhérences qu'ils entraînent lors de leur rupture spontanée

- **Lésions tubaires** : des lésions de la partie initiale de la trompe ou des obstructions de la partie distale seraient en cause d'un reflux [56]

- **Lésions utérines** : des perturbations de la région sous-endométriale avec un aspect d'infiltrat inflammatoire ont été décrits et expliquent les troubles de l'implantation embryonnaire[53][54].

b.2 Modification du liquide péritonéal

Le volume du liquide péritonéal est augmenté chez la femme endométriosique ce qui est un signe péjoratif pour la fertilité [55][57] ; ce liquide présente une quantité plus importante de macrophages, de leucocytes et de substances diverses qui peuvent altérer la fertilité comme les monokines , la fibronectine et les prostaglandines Les modifications du liquide péritonéal altèrent la fertilité des femmes :

- En modifiant la mobilité des spermatozoïdes.

- En augmentant la phagocytose des spermatozoïdes par les macrophages.
- En altérant la captation ovocytaire par le pavillon.
- En altérant la réaction acrosomique des spermatozoïdes.
- En perturbant la folliculogénèse et la maturation ovocytaire.

b.3 Modification de la fonction ovarienne

En cas d'endométriose on observe une fréquence accrue de dysfonctionnement ovarien telles des anovulations et des dysovulations en particulier dans les endométrioses minimales.

La phase folliculaire et la phase lutéale sont normales pour certains et anormales pour d'autres.

b.4 Dyspareunie

Elle est particulièrement nette en cas de nodules endométriosiques recto-vaginaux où la douleur empêche les rapports sexuels et donc la survenue d'une grossesse [58]

Le traitement de l'infertilité en cas d'endométriose repose sur la chirurgie par cœlioscopie, les analogues de la LHRH et l'assistance médicale à la procréation (inséminations intra utérines et fécondation in vitro)

c-Stérilités tubaires

25% à 35% des femmes qui consultent pour un motif d'infertilité, s'avèrent avoir une anomalie de la fonction tubaire [61][62].

Les étiologies sont dominées par les infections génitales et l'endométriose qui peuvent entraîner une oblitération totale ou partielle des trompes.

Le traitement relève soit de la chirurgie réparatrice par voie coelioscopique soit de la fécondation in vitro

c.1 Physiologie de la trompe et physiopathologie de la stérilité dans les lésions tubopéritonéales

Les fonctions tubaires sont multiples :

- transport et nutrition des gamètes,
- captation ovulaire,
- maintien du milieu nécessaire à la fécondation,
- transport et nutrition de l'embryon.

Le transport des spermatozoïdes se fait en 2 phases, l'une rapide dans les minutes qui suivent l'éjaculation, l'autre retardée qui peut durer plusieurs heures.

Dans ce transport interviennent la motricité propre du spermatozoïde, l'activité ciliaire de la muqueuse tubaire, la motricité tubaire et le mouvement du fluide tubaire. La captation de l'ovocyte nécessite des mouvements de balayage de l'ovaire par le pavillon dont les franges arrivent au contact de l'ovaire pendant l'ovulation. A partir de la captation , le transport de l'ovule dans l'ampoule tubaire est rapide de l'ordre de 30 minutes grâce aux mouvements ciliaires , à la motricité tubaire et à la circulation du fluide tubaire ; la fécondation a lieu dans le tiers externe de la trompe Après la fécondation , l'œuf séjourne environ 72 heures dans l'ampoule en attendant la phase progestative favorable au transfert rapide , de l'ordre de 8 heures dans l'utérus Le processus inflammatoire , secondaire à une infection tubopéritonéale , à une atteinte endométriosique ou à une agression opératoire , crée des phénomènes

adhérentiels et détruit muqueuse ciliée qui est fragile et ne se régénère pas . Après guérison de l'inflammation, la cicatrisation entraîne une agglutination des franges de la muqueuse tubaire, une atrophie de la musculature tubaire et une destruction des cils. Il en résulte une oblitération partielle ou totale à l'origine de l'infertilité

c.2 Origine

- **l'origine infectieuse** est la plus fréquente et représente 80% des cas. Il s'agit des salpingites (infections des trompes) qui peuvent se manifester par une symptomatologie clinique ou passer inaperçues.

+ les germes responsables :

- **Le chlamydiae trachomatis** est le plus fréquemment rencontré et peut donner une infection à bas bruit [60].

- **Le gonocoque** provoque des salpingites aiguës

- **La tuberculose** tubaire reste rare

+ les facteurs de risque de salpingite : les maladies sexuellement transmissibles, la contraception intra utérine, les manœuvres endo-utérines (hystérosalpingographie et curetages sans asepsie et sans protection antibiotique) l'appendicite compliquée est associée à un risque élevé de stérilité tubaire

- **L'origine chirurgicale** : Toute intervention chirurgicale gynécologique et pelvienne fait courir le risque d'adhérences post opératoires : myomectomies, résections ovariennes partielles, chirurgie conservatrice de la grossesse extra-utérine, appendicectomie. Le risque est plus grand en cas d'intervention par laparotomie que par cœlioscopie ; dans tous les cas des précautions importantes doivent être observées par le chirurgien : hémostase parfaite, utilisation de fils à résorption lente, manipulation très douce des organes génitaux pelviens

- L'endométriiose

- **Les malformations congénitales** : diverticules congénitaux, trompes accessoires, syndrome de Kartagener et pathologie des cils immobiles

c.3 Explorations

- **Hystérosalpingographie** : Il s'agit d'une radiographie réalisée après injection d'un produit de contraste dans la cavité utérine ; elle est faite entre le 7ème et le 9ème jour du cycle, en dehors de toute infection génitale et sous couverture antibiotique. Elle explore la cavité utérine, la lumière tubaire, la perméabilité tubaire et révèle les anomalies de la muqueuse et de la paroi tubaire. Il existe des obstructions proximales totales ou partielles au niveau de la portion interstitielle de la trompe. Il existe des obstructions distales au niveau du pavillon ; elles peuvent être partielles réalisant un phimosis tubaire ou totales réalisant un hydrosalpinx par dilatation de l'ampoule [63]

- **La coelioscopie** : Elle est indispensable et permet de faire le bilan exact des lésions et de traiter dans le même temps les cas accessibles à la chirurgie. Elle se pratique sous anesthésie générale ; par une petite incision de 1 cm au niveau de l'ombilic on introduit un tube dans lequel on passe un optique, puis par une autre incision de 0,5 cm au-dessus de la symphyse pubienne on introduit un tube de 5mm de diamètre qui sert à passer les instruments

- Traitement

+ **Palliatif** : la procréation médicalement assistée et essentiellement la FIV qui permet de court circuiter le transit tubaire

+ **traitement curatif** : la chirurgie coelioscopique Elle permet la libération des adhérences tubo-ovariennes et la cure des obstructions tubaires distales lorsque la paroi et la muqueuse tubaires ne sont pas lésées[66].

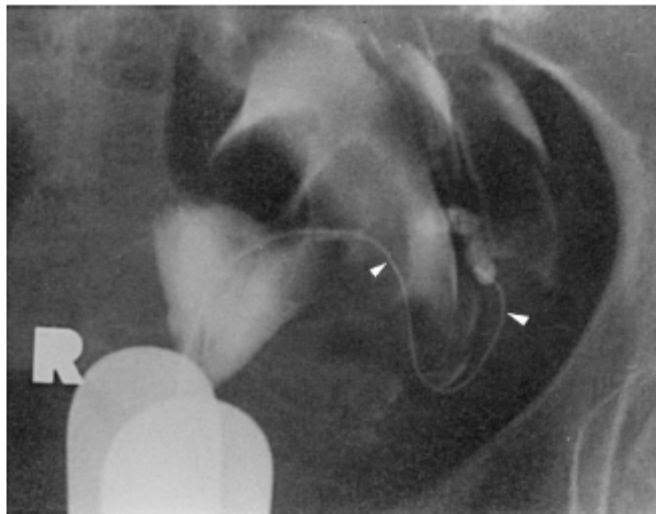


Figure 19: Une dilatation par une Bougie trans-cervicale d'une obstruction tubaire droite

d. Anomalies utérines

d.1 Les malformations utérines

- Les différents types de malformations utérines

+ Aplasies utérines

- aplasie utérine bilatérale : aucun traitement chirurgical permettant à ces femmes de porter des enfants n'est possible

- **aplasie utérine unilatérale** : utérus unicorne ; la petite taille de l'utérus, la béance cervicale et les troubles vasculaires expliquent que ces femmes n'arrivent pas à concevoir et quand elles y arrivent le taux de fausses couches est élevé

+ **Utérus bicornes** : unicervicaux et bicervicaux : on observe essentiellement des fausses couches à répétition plutôt qu'une stérilité

+ **Utérus cloisonnés** : le corps utérin est extérieurement normal mais a une cloison interne de hauteur variable allant du simple éperon à la cloison totale. La stérilité existe chez ces patientes, liée probablement à la présence de la cloison qui constitue un mauvais lieu d'implantation de l'œuf. La section de cette cloison en hystérocopie opératoire permet d'obtenir des grossesses normales [64][65]

Le tableau 1 , révèle l'ensemble des syndromes malformatifs associant des anomalies de l'utérus et du vagin .

- **Diagnostic d'une malformation utérine**

+ **Diagnostic clinique** : en fonction de l'anomalie présentée, l'orifice vaginal peut être absent ou cloisonné, l'examen au speculum peut ou non retrouver un ou 2 cols

+ **échographie** : réalisée en 2ème partie du cycle, l'étude combinée du myomètre et de l'endomètre favorise le diagnostic

+ **Hystérosalpingographie** : permet d'établir le diagnostic de la malformation et de s'assurer de la perméabilité tubaire

+ **Hystérocopie** : permet de préciser le type de malformation et de réaliser la section d'une cloison

+ **Cœlioscopie** : indispensable dans le bilan d'une malformation utérine ; permet de distinguer entre un utérus bicorne et un utérus cloisonné

d.2 Fibromes utérins

Peu d'études cliniques bien conçues analysent l'effet des léiomyomes utérins sur la fécondité. Les fibromes interstitiels et sous séreux ne sont pas responsables de stérilité, tout au plus peuvent-ils expliquer des fausses couches à répétition lorsque le bilan ne retrouve que le fibrome comme anomalie. Les fibromes sous muqueux volumineux peuvent être responsables d'une infertilité en raison de la mauvaise qualité de l'endomètre.

«Farhi et ses collègues : ont rapporté l'effet des léiomyomes utérins sur les résultats du traitement par FIV. Les chercheurs ont signalé que chez 46 femmes atteintes de myomatose utérine traitées par FIV, le taux de grossesse par transfert était de 22% et le taux d'avortement était de 36%. Dans un groupe témoin de femmes ayant des causes mécaniques d'infertilité, le taux de grossesse par transfert était de 25% et le taux d'avortement était de 25%. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes [67].

Plus tardivement dans la phase folliculaire, le couple infertile est invité à avoir des rapports sexuels. La partenaire féminine est vue après les rapports sexuels et Une autre analyse a divisé les femmes avec des myomes utérins en deux groupes : ceux avec une cavité utérine normale et ceux avec une cavité utérine anormale comme évalué par l'hystérosalpingographie. Chez les 28 femmes atteintes de myomatose utérine et d'une cavité utérine normale, il y avait un taux de grossesse de 30% par transfert d'embryon. Chez les 18 femmes atteintes de myomatose utérine et d'une cavité utérine anormale, il y avait un taux de grossesse de 9% par transfert d'embryon [67]. Cette étude suggère que les léiomyomes utérins qui déforment la cavité utérine peuvent être associés à

une diminution de la fécondité. D'autres chercheurs ont également signalé que les léiomyomes - en particulier ceux qui déforment la cavité utérine - peuvent réduire le taux de grossesse dans la FIV.

Il n'existe pas d'études prospectives randomisées évaluant si l'élimination des léiomyomes améliore la fertilité. Si un léiomyome chez une femme enceinte est directement sous Placenta, il peut y avoir un risque accru d'avortement menacé, de contractions prématurées, de décollement du placenta et de douleur pelvienne.

d.3 Synéchies

L'accolement des parois utérines peut être très petit ou étendu. Les synéchies peuvent être secondaires à un curetage utérin (fausse couche, interruption volontaire de grossesse) à une myomectomie avec ouverture de la cavité utérine, à une infection à germes banals ou à une tuberculose. Le traitement repose sur la résection de la synéchie par hystérocopie qui donne de bons résultats sauf dans la tuberculose génitale.

L'endométrite chronique est souvent retrouvée chez les femmes stériles et lors des échecs de FIV. Le traitement repose sur l'antibiothérapie adaptée [68].

Syndrome	Uterine or vaginal anomaly	Prominent somatic features	Cause
Beckwith Wiedemann Donohue (Leprechaunism)	Bicornuate uterus Bicornuate uterus	Macroglossia, omphalocele, macrosomia Elfin facies with thick lips, large low-set ears, prominent breasts and external genitalia, hirsutism, abnormal carbohy- drate metabolism (hypoglycemia, hyper- insulinism, hyperplasia of islets of Lan- gerhans), failure to thrive, motor and mental retardation	Unknown Autosomal recessive
Edwards and Gale	Longitudinal vaginal septum	Urinary incontinence due to bladder neck abnormality, flexion contractions of distal interphalangeal joints, brachydac- tyly, syndactyly, polydactyly	Autosomal dominant
Exstrophy of cloaca	Bicornuate uterus; short septate, or atretic vagina	Omphalocele, hydromyelia, exstrophy of cloaca, rudimentary hindgut with im- perforate anus, failure of fusion of pubic rami and genital tubercles, cryptorchid- ism in men	Unknown
Fraser	Bicornuate uterus, vaginal atresia (absence of lower vagina with intact upper vagina)	Cryptophthalmos, external ear anoma- lies, syndactyly	Autosomal recessive
Hand-Foot-Genital	Bicornuate uterus	Metacarpal and metatarsal anomalies, malformed thumbs, hypospadias in men	Autosomal dominant
Johanson-Blizzard	Longitudinal vaginal septum	Deafness, hypoplastic alae nasi, pri- mary hypothyroidism, mental retarda- tion	Probably autosomal recessive
McKusick-Kaufman	Transverse vaginal septum	Congenital heart defect, postaxial polydactyly	Autosomal recessive
Laryngeal atresia	Bicornuate uterus	Hydrocephaly, complete or partial lar- yngeal obstruction, tracheoesophageal fis- tula and/or atresia, renal hypoplasia, ped- al varus deformity	Unknown
Meckel	Bicornuate uterus, longi- tudinal vaginal septum	Microcephaly, posterior encephalocele, eye anomalies, cleft palate, polycystic kidneys, polydactyly	Autosomal recessive
Müllerian aplasia, middle ear anomalies, Klippel- Feil anomaly	Absence of uterus and up- per vagina	Malformation of malleus, incus, stapes; Klippel-Feil anomaly	Unknown
Renal agenesis, bilateral	Absence of uterus and up- per vagina	Oligohydramnios, flattened (Potter) fa- cies, pulmonary hypoplasia, absent kid- neys; anal, esophageal, duodenal atresia; lower limb deformities	Unknown
Roberts	Bicornuate uterus	Sparse silvery blond hair, midfacial he- mangioma, cleft lip with or without cleft palate, hypomelia, intrauterine growth retardation	Autosomal recessive
Rudiger	Bicornuate uterus	Coarse facies, absent ear cartilage, hy- dronephrosis secondary to ureterovesical stenosis, short digits	Possibly autosomal recessive
Thalidomide embryopathy	Bicornuate uterus, longi- tudinal vaginal septum, aplasia of uterus and vagina	Nasal hemangioma, neurosensory hear- ing loss, congenital defects, phocomelia, and other limb reduction defects	Teratogen
Trisomy 18	Bicornuate uterus	Prominent occiput, malformed ears, mi- crognathia, short sternum, cardiac defects, horseshoe kidney and other renal anoma- lies, overlapping fingers, intrauterine growth retardation, severe developmental retardation	Chromosomal
Trisomy 13	Bicornuate uterus with or without septate vagina	Microcephaly, microphthalmia, mal- formed ears, cleft lip and palate, cardiac anomalies, polydactyly, intrauterine growth retardation	Chromosomal
Winter	Vaginal atresia (absence of lower vagina)	Middle ear anomalies, renal hypoplasia or agenesis	Autosomal recessive

Tableau 3 : l'ensemble des syndromes malformatifs associant des anomalies de l'utérus et du vagin .

e. Anomalies du col utérin et de la glaire cervicale

e.1 Physiologie de la glaire cervicale

Le canal cervical est recouvert d'une muqueuse qui secrète la glaire cervicale ; cette sécrétion varie selon les phases du cycle : très abondante en période pré ovulatoire et peu abondante en dehors de cette période. A partir d'un niveau seuil, les œstrogènes circulants font secréter une glaire cervicale réunissant les caractéristiques de la glaire cervicale pré ovulatoire normale : abondante, limpide, filante, acellulaire et alcaline, facilitant le transit des spermatozoïdes. La progestérone annule ces effets ; elle diminue l'abondance, augmente l'opacité, la viscosité et le contenu en polynucléaires supprimant ainsi les possibilités de transit des spermatozoïdes

e.2 Causes des anomalies

On parle de glaire cervicale insuffisante en cas d'insuffisance quantitative, de glaire inadéquate en cas d'anomalie qualitative visible cliniquement (glaire opaque, visqueuse, filant ou cristallisant mal) ou de glaire hostile dans laquelle les spermatozoïdes ne survivent pas

- Glaires insuffisantes et inadéquates

+ Anomalies de la muqueuse :

- **constitutionnelles** : agénésie et hypoplasie du col, imperforation ou sténose congénitale du col s'observent en cas de DES syndrome (filles dont la mère a pris du distilbène pendant la grossesse)

- **acquises** : après une conisation, une électrocoagulation ou une endo cervicite chronique

+ Anomalies de la stimulation hormonale

- **taux préovulatoire d'œstradiol insuffisant**

- **traitements antioestrogènes** : l'induction de l'ovulation fait souvent appel au citrate de clomifène ; son activité antioestrogène pourrait concerner la muqueuse du col et altérer la sécrétion de glaire cervicale

- **taux préovulatoire de progestérone élevée** : la glaire est altérée en cas de lutéinisation prématurée ou de prise prématurée de progestatifs

- **Glares hostiles**

+ **Glaire cervicale acide**: les spermatozoïdes ne peuvent pas survivre dans une glaire à pH inférieur à 6 ; ceci s'observe en cas d'infection ou d'inflammation

+ **Glaire avec anticorps anti-spermatozoïdes.**

*Les aspects
cytogenetiques de
l'infertilité féminine*



1. Introduction

La variabilité génétique et les facteurs épigénétiques affectent la reproduction et la Fertilité de la gamétogenèse à la naissance [69] .

Le génome humain est contenu dans 23 paires de chromosomes, chacun contenant des centaines ou des milliers de gènes. Les 20 000 gènes estimés font chacun une moyenne de trois protéines. Le génome implique trois milliards de bases paires qui sont sujettes à d'innombrables variations qui peuvent affecter La santé et la maladie (figure 19). Les défauts d'un seul gène peuvent causer l'infertilité féminine, bien que ce soit rare (Fauser et Hsueh, 1995)[70]

L'Hérédité génétique plus complexe contribue aux variations dans la fréquence des diagnostics tels que l'endométriose.

Les quatre mécanismes d'hérédité de la maladie sont chromosomiques, Mendélienne, mitochondriale et complexe.

Les troubles chromosomiques peuvent être numériques, comme la polysomie et polyploïdie, ou structurelles .[72][73].

La translocation est le désordre structurel le plus Important et il peut être réciproque (échange de deux segments terminaux de différents chromosomes), ou Robertsonian (fusion centrée de deux chromosomes acrocentriques).

Une translocation équilibrée se produit chez environ 1 /600nouveau-né (Jackson, 2002)[71].

Les types mendéliens de maladie héréditaire sont des défauts de gènes uniques qui sont habituellement autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou reliés à l'X.

L'Hérédité mitochondriale: L'ADN mitochondrial (ADNmt) peut Être 10-20 fois plus fréquemment muté que l'ADN nucléaire.

Environ un tiers de l'ADN de l'ovocyte est mitochondrial, Les mitochondries du spermatozoïde ne survivent pas dans l'ovocyte, et donc Les anomalies mitochondriales ne sont transmises que le long de la Ligne maternelle.

Les anomalies de l'ADNmt sont susceptibles de provoquer une fécondation avec des anomalies et des perturbations au cours du développement précoce.

La plupart des mutations pathogènes de l'ADNmt sont hétéroplasmiques C'est-à-dire que les génomes mitochondriaux ne sont pas identiques, Hétéroduplexes après amplification en chaîne par polymérase (PCR) D'ADNmt.

Ces hétéroduplex peuvent être détectés par une technique De chromatographie liquide haute performance dénaturante (van Den Bosch et al., 2000)[74], cela est également possible via la technologie des micro-arrays Héritage génétique complexe: le Nombre des différences entre Individus reflétant des caractéristiques qui montrent certaines variabilités. L'héritage de telles caractéristiques ne suit pas les règles de l'hérédité simple et monogénique. Héritage génétique complexe De la maladie est caractérisé par un regroupement familial et un Risque plus élevé que le risque de la population générale.

L'incidence est toujours inférieure à celle des troubles mendéliens et peut être estimée uniquement par les observations des familles et de la population sur des Échantillons.

En termes génétiques, la complexité résulte de l'interaction des facteurs endogènes (génétiques) et exogènes (environnementaux).

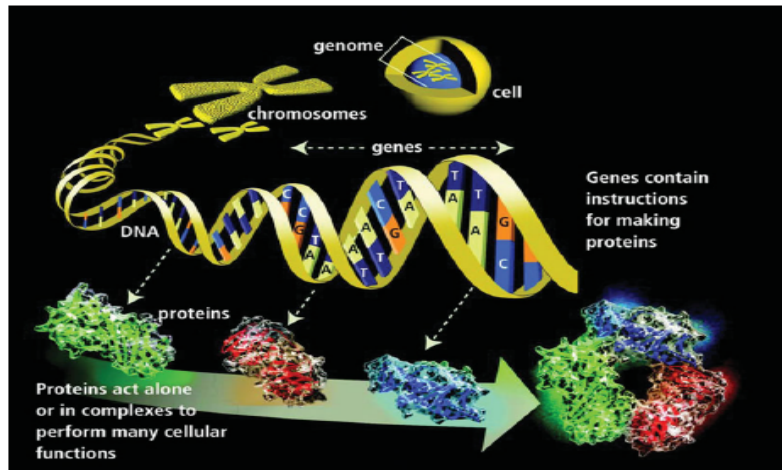


Figure 20 : chaque cellule humaine contient 46 chromosomes , 2 metres d'ADN , 3 milliards de paires de bases et 20.000 gènes

2. Méthodes génétiques de diagnostic

La pratique clinique dépend de plus en plus de la connaissance des principes génétiques et des techniques utilisées par les généticiens.

Il s'agit notamment de l'utilisation des pedigrees, de l'analyse cytogénétique, de la fluorescence l'hybridation in situ (FISH) et des méthodes de diagnostic de la biologie moléculaire : Comme la PCR et l'hybridation génomique comparative.

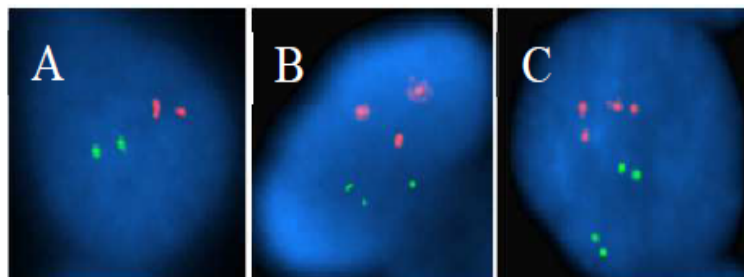


Fig21 : Résultats représentatifs de la méthode FISH

Le tableau4 : résume les méthodes utilisées pour détecter les mutations génétiques

Table I. *In vitro* methods for genetic investigations.

Method	Submethod	Mutation detected
Karyotyping (Gersen and Keagle, 2004)		All chromosomal abnormalities
Fluorescence in-situ hybridization (FISH) (Gersen and Keagle, 2004)	Probes for chromosome-specific repetitive sequences	Interphase cytogenetics
	Painting probes	Complex structural abnormalities
	Unique sequence probes	Microdeletion syndromes
	Subtelomere probes	Cryptic deletions
Comparative genomic hybridization (CGH) (Shaffer and Bejjani, 2006)	Metaphases	Small structural abnormalities
	Array CGH (microarrays)	Small structural abnormalities and microdeletion syndromes
Multiplex ligation- dependent probe amplification (MLPA) (Schouten <i>et al.</i> , 2002)		Simultaneous determination of multiple copy numbers
Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) (Strachan and Read, 2003)		Screening of unknown DNA mutations
Temperature gradient capillary electrophoresis (TGCE) (Strachan and Read, 2003)		Idem
Single-strand confirmation polymorphisms (SSCP) (Strachan and Read, 2003)		Idem
Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) (Strachan and Read, 2003)		Idem
Sequencing (Strachan and Read, 2003)		Diagnosis of small DNA mutations
PCR (Hundscheid <i>et al.</i> , 2003)		Estimation length short trinucleotide repeats
Southern blot (Hundscheid <i>et al.</i> , 2003)		Estimation length long trinucleotide repeats
Metabolite analysis (Forges <i>et al.</i> , 2006)		Screening of inborn errors of metabolism
Enzyme diagnosis (Forges <i>et al.</i> , 2006)		Diagnosis of enzyme deficiencies

Tableau 4 : Les différentes méthodes utilisées pour détecter les mutations génétiques

2.1 Diagnostic génétique préimplantatoire : (DGP)

Le DGP peut exclure une Maladie génétique connue chez l'un ou les deux parents avant que la grossesse ne soit établie. Bien que le DPI ne soit pas utilisé pour diagnostiquer les anomalies Génétiques de l'infertilité féminine, elle ne peut se faire qu'au cours du cycle de fécondation *in vitro* (FIV).

Un blastomère est enlevé le 3ème jour ou les embryons qui sont habituellement au stade 6-10 cellules de leurs développements.

Le blastomère est testé par PCR s'il existe un seul gène défectueux défaut, et par FISH s'il y a une translocation ou pour exclure les troubles liés au sexe. Seuls les embryons exempts du défaut connu seront transférés à la mère (Sermon et al., 2007)[77]

Les difficultés avec le DGP incluent un faible taux d'erreurs diagnostiques (1-3%), des taux de natalité plus faibles avec la FIV que la conception normale et un coût élevé.

L'efficacité du DPI est évidente et de nombreux couples Préfèrent cette approche aux tests prénataux et aux résiliations

2.2 Dépistage génétique préimplantatoire

Le dépistage génétique préimplantatoire (PGS), contrairement au PGD, est une méthode destinée aux couples qui n'ont pas d'antécédents génétiques connus mais qui semblent présenter un risque élevé d'aneuploïdie en raison de l'âge maternel, des avortements à répétition ou d'un échec des implantations récurrentes (Staessen et al., 2004; Mastenbroek et al., 2007)[75][76].

3. Anomalies chromosomiques et infertilité :

3-a) Anomalies chromosomiques chez le fœtus :

L'étude moderne des chromosomes dans la reproduction a été initié par la découverte de la distinction histologique entre les cellules males et les cellules femelles (Barr et Bertram, 1949)[78]. La théorie de Barr a donné lieu à l'hypothèse de Lyon : les cellules femelles ont un chromosome X qui est inactivé au cours de l'embryogenèse (Lyon, 1961)[79].

Le premier rapport qui détaillé la façon dont les anomalies chromosomiques contribuent au gaspillage foetal était basé sur la cytogénétique

et sur l'Analyse de 200 fausses couches, dont 44 (22%) avaient des anomalies chromosomiques (Carr, 1963, 1965)[80].

Les trois principales classes d'anomalie étaient 45X (le syndrome de Turner), la trisomie et la polyplôidie.

3-a-1) Fréquence et types d'anomalies chromosomiques numériques :

Au cours des fausses couches de nombreuses séries de caryotypes ont confirmé que :

50% de toutes les fausses couches spontanées reconnues cliniquement ont une anomalie chromosomique. Parmi ceux-ci ; 9% ont une constitution de 45, X, 30% ont trisomie, 10% sont triploïdes ou tétraploïdes ,et 2% ont un réarrangement structurel (Tableau II)[81][82].

Population	Abnormality (%)					Total abnormal
	45,X	Trisomy	Polyplôid	Structural	Other	
Spontaneous miscarriages	8.60	26.8	9.8	2.0	0.7	47.9
Stillbirths	0.25	3.8	0.6	0.4	0.6	5.65
Live births	<0.01	0.3	–	0.6	0.02	0.93
All clinically recognized pregnancies*	1.30	4.3	1.5	0.8	0.15	8.05

*assuming 15% spontaneous miscarriages and 1% stillbirths (Jacobs and Hassold, 1995).

Tableau 5 : La fréquence des anomalies chromosomiques au cours des avortements spontanés

Trisomie

Elle est classée la plus fréquente des anomalies au cours de laquelle la fréquence des fausses couches est associée à une augmentation de l'Âge.

En conséquence, les taux de trisomie augmentent avec l'augmentation de l'Âge moyen à l'accouchement.

Au cours des 20 dernières années, aux États-Unis, le taux de trisomie a augmenté dans les fausses couches spontanées de 22 à 42%, avec un âge moyen de la mère passant de 29 à 34 ans.

Time of observation	Mean maternal age (years)	Normal, %	45,X, %	Trisomies, %	Double trisomies, %	Polyploid, %	Structural, %	Other, %
1975–1986	28.6	60	6.5	22	0.72	8.3	1.6	0.6
2001–2005	34.2	32	7	42	3	12	3	1

Adapted from Warburton (2007).

Tableau 6 : L'effet de l'âge maternel sur les avortements spontanés

Théoriquement, pour chaque trisomie, il doit y avoir une Monosomie, mais la seule monosomie détectée parmi les grossesses reconnaissables est celle des chromosomes sexuels.

Les monosomies autosomiques sont susceptibles d'être incompatibles avec la survie et constituent une cause majeure de perte de grossesse au début de la grossesse.

La fréquence et les résultats de la trisomie varient grandement selon les chromosomes. Comme on peut le voir dans le tableau IV, la trisomie pour Le chromosome 16 est de loin le plus fréquent mais ne survit jamais à la naissance, alors que les plus fréquentes sont les trisomies pour les chromosomes 21 et 22. Seules trois trisomies autosomiques (13, 18 et 21) et Trois trisomies chromosomiques sexuelles sont compatibles avec la naissance vivante.

Alors que la monosomie unique pour les chromosomes sexuels (XO) peut donner des Nés vivants mais la grande majorité sont des décès fœtaux.

Chromosome	Population			Probability of survival to birth (%) ^a
	Spontaneous miscarriage	Stillbirths	Live births	
1-12	0.1-1.1	0	0	0
13	1.1	0.3	0.005	2.8
14	1	-	-	0
15	1.7	-	-	0
16	7.5	-	-	0
17	0.1	-	-	0
18	1.1	1.2	0.01	5.4
19	-	-	-	-
20	0.6	-	-	0
21	2.3	1.1	0.12	22.1
22	2.7	0.1	-	0
Mosaic trisomy	1.1	0.5	0.02	9
Double trisomy	0.8	-	-	0
XXY	0.2	0.4	0.05	55.3
XXX	0.1	0.3	0.05	70
XYY	-	-	0.05	100
XO	8.6	0.25	<0.01	0.3
Total	34.7	4.25	0.3	4.6

^aassuming 15% spontaneous miscarriage and 1% stillbirth.

Tableau 7 : La fréquence des monosomies et des trisomies ; et la probabilité de survie des nouveaux nés

La trisomie est habituellement le résultat d'une non-disjonction à la première ou la deuxième division méiotique, le plus souvent chez la femelle. Cependant, le mécanisme sous-jacent à l'erreur est, étonnamment, très différent pour chaque chromosome.

Le tableau V montre le mécanisme de la non-disjonction pour cinq chromosomes différents.

Le chromosome X est le seul dans lequel la non-disjonction est le résultat de l'échec de la recombinaison entre les chromosomes X et Y à la première division méiotique chez le mâle. Cette erreur donne lieu à 50% de tous les mâles XXY.

La non-disjonction du X dans l'ovogenèse se produit à la fois à la méiose I et II, et peut être nulli-chiasmate (échec de recombinaison) ou chiasmate. Tous les mécanismes, sauf le nulli-chiasmate, qui sont associés à un âge maternel accru. En revanche, toutes les trisomies 16 résultent de la non-disjonction à la

première division méiotique maternelle, et sont associées à un âge maternel accru.

La trisomie 13 est due à la non-disjonction à la méiose I ou II et les deux mécanismes sont associés à un âge maternel élevé, tandis que la trisomie pour le chromosome 18 est presque entièrement due à la non-disjonction à la méiose II, associée à nouveau à un âge maternel avancé.

La trisomie pour le chromosome 21 est principalement due à la non-disjonction associée à une recombinaison anormale dans la méiose I et également dans la méiose II, les deux mécanismes étant associés à des âges maternels avancés.

Table V. Chromosomal abnormalities and pregnancy loss: mechanisms of non-disjunction (chromosomes X, 16, 13, 18 and 21).

Chromosomes	Paternal			Maternal			
	Meiosis		Post-zygotic mitotic	Meiosis		Post-zygotic mitotic	
	I	II		I	II		
				Nulli-chiasmate	Chiasmate		
X	A***	*	*	A**	**	**	*
Maternal age	N	N	N	N	⊙	⊙	N
16	-	-	-	*A	***A	-	-
Maternal age				⊙	⊙		
13	*	*	*	A**	A**	**	*
Maternal age	N	N	N	⊙	⊙	⊙	N
18	-	-	*	*A	*	***	*
Maternal age			N	⊙	⊙	⊙	N
21	*	*	*	A*	A***	A**	*
Maternal age	N	N	N	⊙	⊙	⊙	N

*observed—infrequent maternal age; **observed—frequent maternal age; ***observed—very frequent maternal age. N, normal; ⊙, raised; A, abnormal recombination.

Tableau 8 : anomalies chromosomiques et avortements spontanés : mécanismes de non-disjonction méiotique

Un risque très différent pour la trisomie a été démontré chez les personnes qui ont deux ou plus de deux fausses couches d'origine trisomiques, impliquant une trisomie pour le même chromosome. Cela peut être expliqué par

une mosaïque gonadique chez la mère pour la trisomie augmentant ainsi son risque de produire des ovocytes portant une copie supplémentaire du chromosome trisomique (James et al., 1998)[82].

Monosomies

Les monosomies sont rarement détectées lors des fausses couches sauf la monosomie X « Turner » , ce qui suggère que la monosomie autosomique est incompatible avec la survie[83] .

Dans la monosomie X , l'absence de chromosome X provient surtout d'une erreur au cours de la division méiotique des chromosomes sexuels chez l'un des parents, d'un réarrangement structurel ou d'un mosaïsme chromosomique secondaires a des erreurs post zygotiques .

La monosomie gonosomique sera détaillée ultérieurement.

Polyplöidies

Il provient principalement d'une fécondation par une polysperme ou d'une erreur de division poly zygote.

3-a-2)Anomalies chromosomiques structurales

Environ 2% des fausses couches spontanées sont associées à des anomalies chromosomiques structurales,[84].par opposition aux numériques.

Les anomalies structurales sont des réaménagements d'une partie D'un chromosome, et comprennent des translocations, des inversions, des délétions Et des duplications .

Les translocations sont les anomalies structurelles plus importante cliniquement. Dans leurs formes équilibrées elles n'ont pas d'effet phénotypique.

Cependant, déséquilibrées les translocations sont susceptibles d'avoir un effet sur le phénotype Et la viabilité de la grossesse.

Une anomalie structurale déséquilibrée constatée lors d'une fausse couche, peut être secondaire à des erreurs de ségrégation chromosomiques pendant la gamétogenèse chez les parents avec un réarrangement équilibré.

Quand les produits de la conception contiennent un réarrangement structurel déséquilibré, il s'avère utile d'explorer les chromosomes parentaux, et de déterminer si le caryotype de l'un des parents comporte un réarrangement équilibré, qui comporte un risque surajouté en présence d'un matériel chromosomique supplémentaire et / ou manquant (Jacobs et al., 1975).

La fréquence des gamètes déséquilibrés ségréguant au cours de la gamétogenèse chez un individu avec une translocation équilibrée dépend des points d'arrêt de translocation.

3-b) Anomalies chromosomiques chez la femme infertile :

Les principales indications du caryotype constitutionnel chez la femme en échec de reproduction sont : les avortements spontanés à répétition (supérieurs ou égaux à 3), l'aménorrhée primaire, l'insuffisance ovarienne précoce. Des études récentes [85][86] montrent également l'importance de prescrire un caryotype sanguin aux conjointes d'hommes infertiles en raison d'une augmentation de la prévalence d'anomalies chromosomiques chez ces femmes.

Nous nous intéresserons ici particulièrement aux anomalies des gonosomes qui sont les principales causes chromosomiques des infertilités d'origine féminine (un tiers des cas d'aménorrhée primaire et 13% des cas d'insuffisance ovarienne précoce) (87, 88). On peut les classer selon trois groupes : les

aneuploïdies de l'X, les anomalies de structure de l'X et les anomalies du chromosome Y.

3-b-1) Les anomalies chromosomique de nombre :

a) Aneuploïdies du chromosome X : - Homogène :

1) Les femmes 45 XO : L'anomalie chromosomique la plus fréquemment retrouvée chez les femmes stériles est la monosomie X associée au syndrome de Turner dont la prévalence à la naissance est de 1 pour 2500 filles (Lun et *al.*, 2002 ; Rives, 2006)[206]/[192]. Cette faible incidence serait le résultat d'un nombre de fausses couches élevé au premier trimestre : seulement 1% des embryons (45, X0) survivraient (Van Hout et Meljac, 2001).

Dans ce syndrome, dont la formule chromosomique a été établie pour la première fois par Ford en 1959, il y a l'absence totale ou partielle de l'un des deux chromosomes X normalement présents chez la fille (Aboussair et al., 2007 ; Kammoun et al., 2008)[207]/[196]. Cette perte chromosomique peut être homogène dans toutes les cellules ou en mosaïque (Abir et al., 2001 ; Blaschke et Rappold, 2006 ; Bondy, 2007)[201]/[208][206]

Forme libre et homogène : Le caryotype homogène (45, X0) est la formule chromosomique la plus fréquente. Elle est retrouvée en cytogénétique classique chez environ 57% des patientes atteintes du syndrome de Turner (Minelli et Mazzola, 2006)[207].

C'est une anomalie qui associe constamment petite taille, aménorrhée primaire avec dysgénésie gonadique. (Rives, 2006)[192] Il s'agit d'une perte complète d'un X, le plus souvent d'origine paternelle, par non disjonction méiotique I (89) (Turleau et Vekemans, 2005)[208].

Il a été décrit des cas rares de grossesses chez ces femmes (90, 91) avec un taux important de fausses couches (14 sur les 32 grossesses) et deux grossesses avec anomalie chromosomique (1 trisomie 21, 1 monosomie X).

Le faible nombre de grossesses ne permet pas de conclure quant au risque fœtal d'aneuploïdie augmenté chez ces femmes. Le diagnostic prénatal cytogénétique est à discuter avec la patiente, compte tenu de l'extrême préciosité de la grossesse et du peu de données relatives sur le risque de leur descendance, mis à part un risque de fausse couche important (92).

Forme en mosaïque : Elle n'est à prendre en compte que si elle est supérieure à 10% (85), car l'âge maternel peut aussi être responsable d'une perte physiologique d'un chromosome X mais toujours dans des proportions faibles (< 10% de cellules monosomiques X). Une insuffisance ovarienne précoce peut également révéler une mosaïque peu importante (94). Dans 25 % des cas, il s'agit d'une mosaïque 45,XO/46,XX, ou 45,X/47,XXX ou 45,X/47,XXX/46,XX,

Les mosaïques, comportant 2 ou 3 populations différentes (45,XO/46,XX ou 45,XO/47,XXX...), sont le résultat de la non-disjonction mitotique post-zygotique. Leur fréquence est estimée à 16% par les techniques cytogénétiques habituelles (Minelli et Mazzola, 2006)[207]. Cependant, ce chiffre dépend du nombre des cellules et de celui des types tissulaires étudiés, ainsi que des techniques mises en oeuvre.

En fait, considérant que seulement 1% des grossesses avec une constitution (45,X0) survivent, une hypothèse répandue dans la littérature veut que seules les constitutions (45,X0) en mosaïque soient viables. Dans les cas où une lignée homogène (45,X0) est trouvée, une mosaïque serait présente au niveau d'autres

tissus, au moins pendant une partie de l'embryogenèse (Hassold *et al.*, 1988 ; Held *et al.*, 1992)[209].

La sévérité du phénotype dépend de la complexité de la mosaïque. Les patientes ayant un caryotype (45,X0/46,XX) ont un meilleur pronostic que celles au caryotype (45,X0)homogène. Cela est particulièrement important à considérer pour les cas découverts en prénatal (Koeberl *et al.*, 1995)[210]. Les cycles réguliers et les grossesses menées à terme chez 5%des patientes s'expliquent probablement par l'existence de mosaïques (Vekemans et Turleau,1998)[211].

Dans ces cas rares, les grossesses comportent plusieurs risques : avortements spontanés (38 %), aneuploïdies chez le fœtus (21 %), malformations avec spina bifida, cardiopathies, omphalocèle (11 %), augmentation du nombre de décès périnataux (7 à 10%) (95, 96). Dans ces cas de mosaïque, il faut tenir compte d'une baisse de la fertilité, et donc conseiller de ne pas attendre pour démarrer des grossesses. Le taux de fausses couches est effectivement augmenté.

Le diagnostic pré- natal cytogénétique par amniocentèse est à discuter avec la patiente, sachant que les études montrant un risque élevé d'anomalies chromosomiques dans la descendance de ces femmes n'évitent pas un biais de recrutement évident (92). Théoriquement, ce risque est d'autant plus élevé que le degré de mosaïque est important et dépend aussi du nombre de cellules gonadiques 45,X (94). Il a été remarqué que la proportion de femmes asymptomatiques présentant une mosaïque 45,X/46,XX décelée lors du bilan pré-ICSI est plus importante que dans la population générale (97). Dans ces cas-là, il n'y pas de conseil génétique ni de diagnostic prénatal particuliers à prévoir.

2) Les femmes 47XXX/La Trisomie X :La prévalence de la trisomie X dans la population générale est de 1 pour 1000 (Rives,2006)[192]. On rapporte que le chromosome X en excès dérive d'une erreur de la méiose Iféminine dans 63% des cas, d'une erreur de la méiose II féminine dans 17% des cas, et d'une erreur mitotique post-zygotiques dans 20% des cas (Hall et *al.*, 2006 ; Hassold et *al.*, 2007)[212][213]

Il est généralement admis que le X surnuméraire n'a aucun effet sur le fonctionnement ovarien.Néanmoins, quelques observations rapportent la survenue d'une insuffisance ovarienneprécoce chez les femmes de caryotype (47,XXX) (Rives, 2006)[93][192].

Il n'y a pas de risque accru d'anomalie chromosomique concernant leur descendance

3) Anomalies du chromosome Y :

Beaucoup plus rarement, une formule chromosomique 46,XY peut être retrouvée dans les causes d'infertilité primaire chez la femme.

Certaines femmes ont un caryotype (46,XY) dans toutes leurs cellules ou partie seulement. Elles se caractérisent par une dysgénésie gonadique complète à l'origine d'un phénotype parfaitement féminin, avec dérivés mullériens présents (utérus et trompes), et absence de développement pubertaire (Robinson et al., 1998)[204]

La majorité des cas sont sporadiques, il n'y a pas d'antécédents familiaux, mais il existe des formes familiales touchant au moins deux enfants dans la même fratrie (Barbosa et al., 1995). [205]

Génétiquement, en dehors des rares formes familiales, elle peut résulter soit d'une anomalie méiotique de crossing over paternelle aboutissant dans 10 à 15%

des cas à une délétion du locus SRY, soit d'une mutation du gène SRY dans 10 à 15 % des cas (98). Dans 70 à 80 % des situations, le gène SRY est intact, mais il existe une mutation (ou anomalie fonctionnelle) dans un des autres gènes de la différenciation sexuelle (99). Le risque chez les femmes XY est avant tout celui d'une dégénérescence des streaks ovariens en gonadoblastome, voire des dysgerminome (100). Dans ce cas, l'ablation des gonades devient nécessaire. Le couple pourra envisager une grossesse par FIV avec don d'ovocytes.

Les isochromosomes du bras long du chromosome Y (avec perte du bras court) peuvent aussi être responsables d'une forme clinique de syndrome de Turner, avec dysgénésie gonadique et gonadoblastome dans certains cas (94).

3-b-2) Anomalies chromosomiques de structure :

- Anomalies de structure du chromosome X :

a) l'isochromosome : pour le bras long ou pour le bras court du chromosome X, le plus souvent responsables d'un tableau clinique d'un syndrome de Turner et retrouvés dans 25 % des cas de Turner.

L'isochromosome du bras long du chromosome X est le remaniement de structure le plus fréquemment retrouvé dans le syndrome de Turner avec une prévalence de 15% (Wolff et al., 1996) [214].

Il est en général dicentrique et résulte de la cassure d'un X au niveau proximal du bras court et des chromatides sœurs. Les chromosomes X sont pour moitié d'origine paternelle, pour moitié d'origine maternelle (Cormier-Daire et Bouvattier, 2009) [215].

Les femmes (45,X,i(Xq)) présentent rarement des cycles menstruels (Simpson et Rajkovic, 1999) [216] et ont un phénotype comparable à celui des femmes (45,X0). Les ovaires apparaissent généralement sous la forme de

bandelettes fibreuses. Mais, on peut observer de manière exceptionnelle une fonction ovarienne normale (Mau-Holzmann, 2005)[217].

- Le conseil génétique est le même que pour les femmes Turner 45,XO. Les translocations X-autosomes peuvent également être responsables d'insuffisance ovarienne précoce (un tiers des cas) quand les points de cassure se situent dans la région du bras long du chromosome X (q13.3-q21.1 et q26.1-q27) impliquée dans la fonction ovarienne (101, 102). Quand elle est survenue de novo, le chromosome X transloqué est le plus souvent d'origine paternelle, dû à la propension du chromosome X non apparié à se lier à d'autres chromosomes lors de la méiose paternelle (103).

Le conseil génétique pour la descendance de ces femmes est difficile. Le risque d'avoir un enfant vivant avec une anomalie fonctionnelle ou déséquilibrée est estimé entre 20 et 40% (94). Si la transmission est déséquilibrée, selon le type de ségrégation de la translocation maternelle, le risque foetal est celui d'un syndrome partiel de Klinefelter, d'un syndrome partiel de Turner, d'une trisomie X partielle, ou encore d'une disomie fonctionnelle de l'X de mauvais pronostic mental (104).

En cas de transmission équilibrée de la translocation maternelle, l'anomalie fonctionnelle est principalement celle de l'inactivation anormale de l'X transloqué qui s'étend au segment autosomique et qui peut être responsable d'un phénotype sévère pour le fœtus. Cette inactivation devra absolument être étudiée en prénatal sur cellules amniotiques si la translocation est transmise de façon équilibrée, mais elle ne permet pas de rassurer complètement les parents en raison d'un biais d'inactivation "n". Le diagnostic préimplantatoire est, dans ce type de translocation, une bonne alternative au diagnostic prénatal

conventionnel, à condition de ne pas attendre trop longtemps, en raison de l'insuffisance ovarienne de ces femmes.

Délétion partielle du chromosome X : Les délétions sont rares, retrouvées chez environ 5% des femmes présentant un syndrome de Turner (Viot et *al.*, 1998)[218]. Elles peuvent emporter les extrémités du bras court ou du bras

long, être interstitielles ou résulter de translocation X/autosomes déséquilibrées. Le phénotype des femmes qu'elles touchent est très variable, dépendant de la taille du segment délété et de sa localisation (Viot et *al.*, 1998). Les délétions partielles du bras court (46,X,del(Xp)) surviennent le plus souvent au niveau de point de cassure Xp11 (Simpson et Rajkovic, 1999)[216].

Les femmes présentant ces délétions se caractérisent par une aménorrhée primaire et une dysgénésie gonadique dans 50% des cas (Wolff et *al.*, 1996). Des points de cassures plus distaux ont également été rapportés (Xp21.1-Xp22.1-Xp22.2) avec, chez ces patientes, des cycles menstruels spontanés plus fréquents associés cependant dans la majorité des cas à une infertilité ou à une aménorrhée secondaire (Rives, 2006)[192].

En ce qui concerne le bras long, les délétions allant de la région Xq24 à la région Xq-ter seraient responsables de dysgénésie gonadique sans signes turnériens (sous réserve qu'il n'existe pas de clone 45,X0), alors que les délétions plus proximales s'accompagneraient d'un phénotype turnérien complet (Maraschio et *al.*, 1996 ; Viot et *al.*, 1998)[219][211].

Translocation X-autosome

Les données concernant les translocations (X-autosomes) démontrent que la région située entre Xq13-Xq26 est une région critique pour le maintien de la fonction ovarienne normale, les points de cassure de ces remaniements de

structure surviennent préférentiellement en Xq26-qter défini comme étant le locus POF1 (Premature Ovarian Failure 1) et Xq13.3-Xq21.1 défini comme étant le locus POF2 (Goswami et Conway, 2005) [220].

Chromosome X en anneau

Les anneaux sont observés dans 5% des cas. Ils entraînent le plus souvent une mosaïque (45,X0/46,Xr(X)). La majorité des anneaux est d'origine paternelle (Cormier-Daire et Bouvattier, 2009) [221]. Comme pour les délétions, le phénotype varie selon la taille de l'anneau et l'emplacement des points de cassure (Viot et *al.*, 1998).

*Anomalies géniques
affectant l'axe
hypothalamo-hypophysaire*



1. Hypogonadisme hypo gonadotrope :

HH est le type le plus fréquent d'infertilité féminine, associant un défaut génétique spécifique, affectant habituellement l'hypothalamus plutôt que l'hypophyse[105].

Le syndrome de Kallmann : est une cause génétique de l'aménorrhée primaire qui peut être suspectée en clinique (Anosmie) et pour lesquelles il existe un traitement spécifique (pulsatile de GnRH). Une lésion génétique spécifique peut être identifiée dans 50% des cas familiaux avec HH isolé et dans 30% des cas familiaux avec un syndrome de Kallmann[106].

C'est une Carence en GnRH due aux défauts du développement de la GnRH, qui est habituellement associée à une anosmie, constituant Le Syndrome de Kallmann. Plusieurs gènes régulant la synthèse de GnRH, La sécrétion ou l'action ont été identifiées, et des études systématiques chez l'homme et la souris ont confirmé leur pertinence pour les humains en reproduction (tableau 7)[107].

Inheritance	Gene	Protein	Function
X-linked dominant	<i>KAL1, KAL2</i>	anosmin-1, FGFR1, FGF8	cell adhesion tyrosine kinase receptor ligand for FGFR1
Recessive or dominant?	<i>KAL3</i>	PROKR2, PROK2	G protein-coupled receptor ligand for PROKR2
Dominant	<i>NELF, CHD7</i>		Neuronal migration, DNA binding protein

NELF, nasal embryonic GnRH factor; CHD7, chromodomain helicase DNA modelling protein 7 gene.

Tableau 09 : causes génétiques du syndrome de Kallman

Les mutations inactivantes du gène *KAL1*, codant l'anosmine-1, qui est une protéine d'adhésion impliquée dans la synaptogenèse, ont été identifiées dans le syndrome de Kallmann lié à l'X. Les patients avec les mutations du gène *KAL1* peuvent également présenter une dyskinésie bimanuelle et des anomalies rénales. Le gène *KAL2* code pour Facteur récepteur 1 (FGFR1) de la croissance

des fibroblastes , un récepteur de tyrosine kinase impliqué dans le Bulbe olfactif qui interagit avec l'anosmine-1.

Les mutations inactivantes du gène KAL2 sont des mutations autosomiques dominantes : c'est le syndrome de Kallmann avec hypogonadisme, avec ou sans anosmie (Dode et al., 2003, Pitteloud et al., 2006a)[107]. Le phénotype de l'hypogonadisme peut varier considérablement chez ces patients incluant un hypogonadisme complet sans aucun développement pubertaire, un développement pubertaire partiel et une puberté tardive avec une fonction reproductrice normale (Pitteloud et al.,2006b)[108]. En outre, des associations avec une fente palatine ou une agénésie dentaire, des anomalies olfactifs ou auditifs ont été décrites[109] (figure 2).

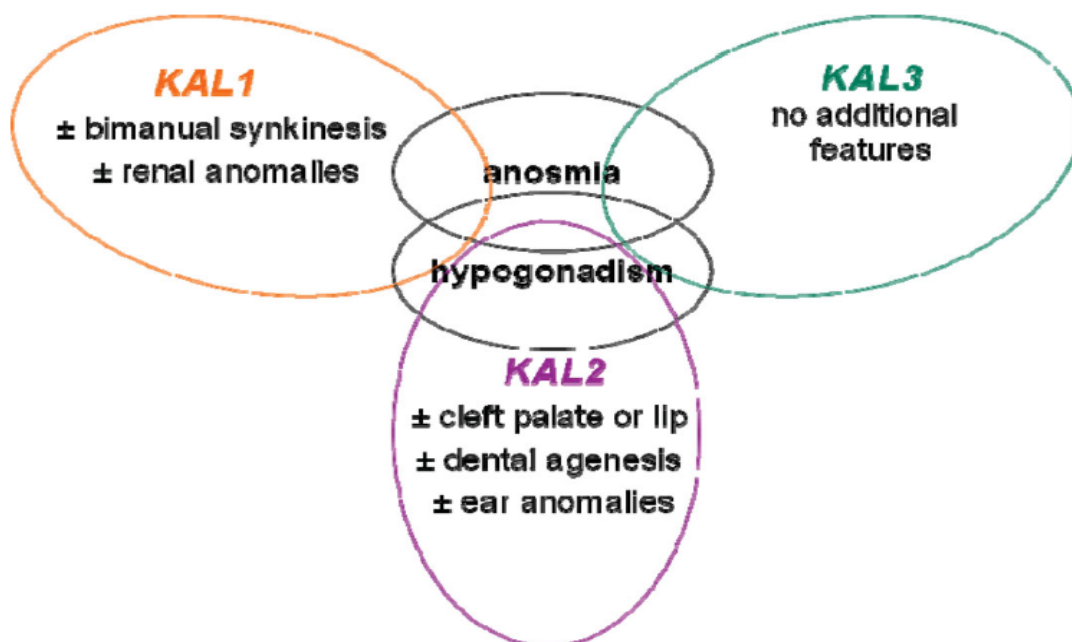


Fig 22 : phénotype du syndrome de Kallman

Le KAL3, qui code pour le récepteur de prokinétinine 2 (PKR2), un récepteur transmembranaire récepteur couplé à la protéine G heptahelique

(GPCR), ou son ligand prokineticin 2 (PK2), est impliqué dans le développement de l'ampoule olfactive (Matsumoto et al., 2006)[109}. Les mutations inactivantes ont été identifiés chez des patients atteints de Kallmann autosomique-récessif (Dode et al., 2006).[110]

Dans les cas familiaux du syndrome de Kallmann des mutations dans les gènes KAL1, FGFR1 ou PKR2 / PK2 ont été détectés avec une fréquence similaire. Un autre facteur incriminé dans le syndrome de Kallmann est le GnRH embryonnaire nasale facteur (NELF) impliqué dans l'excroissance des neurones olfactifs, une délétion hétérozygote a été trouvée chez un patient avec le syndrome de Kallmann jusqu'à présent (Pitteloud et al., 2007).

EXEMPLE DE GÈNES MUTÉS QUI AFFECTENT LA FONCTION HYPOTHALAMIQUE CHEZ LA FEMME			
Gène	Locus	Phénotype	Mode de transmission
KAL	Xp22.3	Syndrome de Kallmann, hypogonadisme hypogonadotrophique, anosmie, affecte seulement les hommes	Liée à l'X, récessif
AHC	Xp21	Hypoplasie congénitale des surrénales et hypogonadisme hypogonadotrophique	Liée à l'X, récessif
Leptine	7q31.3	Obésité, hypogonadisme hypogonadotrophique et retard pubertaire	Autosomale récessive
Récepteur de la Leptine	1p31	Obésité, hypogonadisme hypogonadotrophique et leptine sérique élevée	Autosomale récessive

Tab 11 :Exemple de gènes qui affectent la fonction hypothalamique chez la femme

Contrairement aux défauts de sécrétion, la résistance à la GnRH est causée par des mutations inactivantes de la GNRHR, un autre GPCR exprimé dans les membranes des gonadotropes hypophysaires.

Ces désactivations GNRHR ont été trouvées chez 40% des patients avec HH autosomique-récessive isolée, tandis que les mutations GPR54 sont moins fréquentes chez (15%) des personnes (Simoni et Nieschlag, 2007)[111]

L'inactivation des substitutions de la GNRHR peut présenter une cause d'hypogonadisme partiel voire un hypogonadisme complet selon les conséquences fonctionnelles spécifiques de chaque mutation.

Parce que la GNRHR est inactif au cours de ces mutations : une résistance à l'GnRH s'installe,

Le traitement nécessaire est constitué par les gonadotrophines (Karges et al., 2003a, b).[112]

La difficulté de prédire le phénotype du génotype chez les individus avec HH suggère que l'hétérogénéité phénotypique est due à un digénisme plutôt qu'un monogénisme (Pitteloud et al., 2007)[113}.

En d'autres termes, la variabilité clinique des caractéristiques avec un déficit en GnRH peut refléter des mutations de deux gènes distincts chez un individu, ce qui peut générer un phénotype plus sévère qu'une altération d'un seul gène.

EXEMPLE DE GÈNES MUTÉS QUI AFFECTENT LA FONCTION PITUITAIRE CHEZ LA FEMME			
Gène	Locus	Phénotype	Mode de transmission
GNRHR	4q21.2	Hypogonadisme hypothalamique	Autosomale récessive
HESX1	3p21.1-21.2	Dysplasie septo-optique	Autosomale récessive
LH-	19q13.3	Défécite en hormone lutéinique	Autosomale récessive
FSH-	11p13	Défécite isolé en hormone stimulatrice des follicules	Autosomale récessive
PROPI	5q	Courte taille, hypothyroïdie et hypogonadisme hypogonadotropique	Autosomale récessive

Tableau 11 :exemple de gènes mutés qui affectent la fonction pituitaire chez la femme

2. Anomalies affectant la fonction ovarienne /L'insuffisance ovarienne prématurée :

Il s'agit d' un Groupe hétérogène de troubles associant une cessation de la fonction ovarienne avant l'âge de 40 ans, et s'accompagnant d'un taux de gonadotrophines élevé.

La POF survient chez une femme pour 1000 femmes à l'âge de 30 ans et chez 1 femme /Pour 100 femmes à l'âge de 40 ans ; représentant ainsi jusqu'à 10% des stérilités ovulatoires féminine (Coulam et al., 1986)[114].

Les mécanismes de la POF peuvent résulter (i) d'une diminution du nombre de follicules primordiaux, (ii) un taux accéléré d'atrésie folliculaire ou (iii) un dysfonctionnement du recrutement folliculaire ou de maturation. Dans la plupart des cas, l'étiologie est inconnue, mais la POF peut être associée à des troubles auto-immuns et des maladies systémiques comme la galactosémie, ou peut être secondaire à une chimiothérapie ou radiothérapie.

La POF peut également apparaître avec des anomalies du chromosome X, imposant ainsi la réalisation d'un caryotype.

L'apparition d'une POF familiale et la fréquence élevée des anomalies chromosomiques suggèrent une composante génétique (Vegetti Et al., 2000)[115].

Des études de l'arbre généalogie des familles touchées suggèrent que l'hérédité de la POF peut être autosomique dominante Sex-limited ou X-linked avec une pénétrance incomplète (Vegetti Et al., 2000).

La POF est associée à des mutations dans un petit nombre de gènes dont l'INHA, qui code pour l'inhibine alpha (Marozzi et al., 2002)[116] et le gène du récepteur FSH (Fauser et Hsueh,1995)[117]. Des données récentes sur les modèles expérimentaux et naturels documentent le rôle essentiel de l'effet paracrine de la croissance / et de la différenciation du facteur de croissance

transformant (TGFb) produite par les cellules de la Granulosa dans sur le développement des ovaires et la progression de la folliculogénèse (Fabre et al., 2006)[118].

A cet égard, des variantes de ces gènes ont été identifiées chez les femmes touchées par la POF, présentant des phénotypes (Di Pasquale et al., 2006, Laissue et al., 2006 ; Kovanci et al., 2007)[119][120][121].

Le gène L2 (FOXL2) dont la transmission est autosomique dominante et responsable, d'un blepharophimosis, ptosis et épicanthus Inversus , qui peut se retrouver au cours des POF (BPES type I) ou sans POF (BPES type II), mais rarement impliqués dans la POF idiopathique (Bodega et al., 2004)[122].

a. Monosomie X

Le syndrome de Turner avec la monosomie X provoque la POF avec aménorrhée ; Les formes en mosaïque peuvent causer une POF avec une aménorrhée secondaire.

La POF présente également des anomalies structurales du chromosome X tel qu'une délétion terminale et interstitielle (Toniolo, 2006)[123]. Deux loci (de Xq22 à Xq26 et de Xq27 à 28) semblent être critiques pour le phénotype POF.

La cartographie des différents points d'arrêt de la translocation de POF ont de quatre gènes interrompus, (gène DIAPH2 dans Xq22 proximal, XPNPEP2 dans Xq25, le gène DACH2 dans Xq21.3 et POF1B Dans Xq21.3).

Ainsi, la POF est un trouble hétérogène qui peut avoir plusieurs causes génétiques. Certaines causes génétiques peuvent être héritées comme Mendélienne ; d'autres semblent porter des variantes de susceptibilité qui augmentent le risque de développer un dysfonctionnement ovarien.

b. Syndrome des ovaires polykystiques

Le SOPK est un trouble endocrinien fréquent chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence estimée à environ 10% (mais elle peut être aussi élevée que 20%, selon les critères diagnostiques utilisés) (Sirmans et Pate, 2013)[124]. L'exact l'épidémiologie du SOPK au Maroc est inconnue, mais la prévalence est estimée à celle du monde entier.

La présentation clinique chez les patients varie considérablement, mais les symptômes comprennent des troubles du cycle menstruel, hyperandrogénie (hirsutisme, acné, et l'alopécie), la morphologie des ovaires polykystiques, l'obésité et la résistance à l'insuline.

Le syndrome est souvent accompagné d'une infertilité, qui touche environ 40% des femmes atteintes de SOPK, et En outre, le SOPK est la cause la plus fréquente de l'infertilité anovulatoire (Teede et Al., 2010[125]). Bien que des signes d'excès d'androgènes ne sont pas toujours présents .

Les trois principaux piliers de la maladie - hyperandrogénie, dysfonction ovarienne et l'hyperinsulinisme résultant de la résistance à l'insuline, interagissent dans un système en boucle afin de produire l'image clinique caractéristique de SOPK (Figure 22), avec un degré variable de contribution de chaque composant.

Hyperinsulinisme observée chez les femmes atteintes de SOPK est probablement dû à la fois d'augmentation de la sécrétion d'insuline basale et une d'une diminution de la clairance de l'insuline (insuline résistance) (Dunaif, 1997)[126].

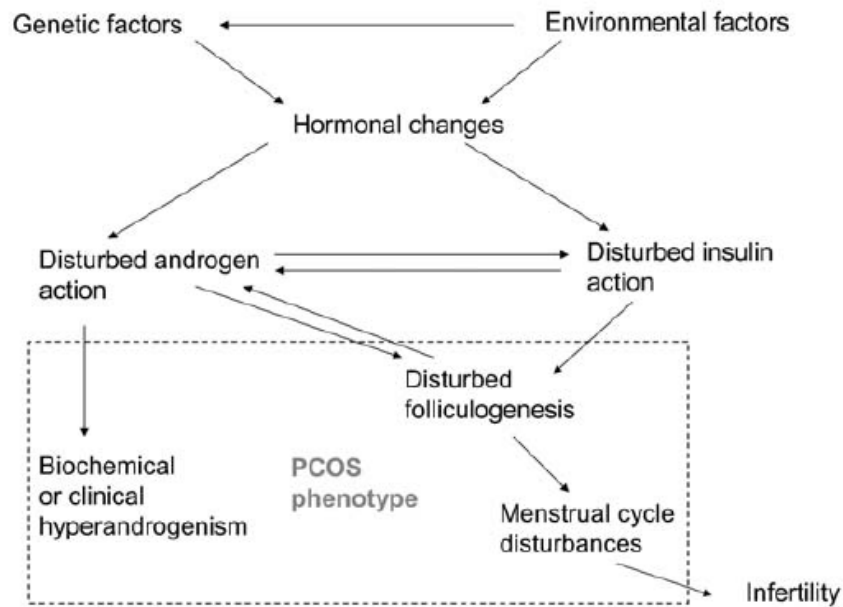


Fig 23 : schéma résumant la physiopathologie du SOPK (Diamanti-Kandarakis2008)

Il existe des preuves pour suggérer que la sensibilité à SOPK est déterminée par des facteurs génétiques. Par exemple, selon une double étude, l'héritabilité du SOPK peut-être aussi élevée que 70% (Vink et coll., 2006)[127]. En même temps, il est devenu évident que des interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux ne sont entièrement assimilées .

Les variantes génétiques testés ont principalement été choisis suivant les voies liées à la production et l'action des androgènes (AR, BMP15, le CYP famille, GDF9, STAR, etc.), l'action de l'insuline (INS, INSR, IGF1, IGF2, IGF1R,

LEPR, etc.), et la sécrétion de gonadotrophine (FSHB, FSHR, FST, GNRHR, INHA, LHB, SHBG, etc.) (Goudarzi, 2007;Urbanek, 2007; Barber et Franks, 2010).[128][129]

Les séquences répétées en tandem dans le gène du récepteur des androgènes (RA) et le gène de l'insuline (INS) sont les deux variantes génétiques les plus étudiés.

c. Syndrome de l'X fragile

Le syndrome de l'X fragile résultant d'une mutation liée à l'X de 'the fragile X mental retardation 1 gène (gène FMR1) provoque la forme la plus courante du retard mental familial chez les hommes (Hundscheid Et al., 2003)[130}. La mutation FMR1 implique l'expansion d'un Triplet CGG à plus de 200 exemplaires dans le 5 prime de la Région non traduite(50 UTR) du gène FMR1 (mutation complète).

La permutation Comprend de 50 à 200 exemplaires du triplet CGG et est associée Avec tremblements / ataxies chez les mâles (FXTAS) et POF chez les femelles (Hagerman et Hagerman, 2004)[131].

La production d'ARNm de FMR1 est diminuée dans la mutation complète, mais augmentée dans la permutation (Toxicité de gain de fonction de l'ARNm), qui peut sous-tendre la fonction ovarienne.

La fréquence de l'allèle de permutation chez les femelles POF est la 5- 10% par rapport à 1% dans la population générale. Le risque de POF est deux fois plus élevé chez les femmes avec la permutation FMR1 (Bodega et al., 2006, Ennis et al., 2006)[133][134]. les femmes ayant une POF ont un risque accru d'avoir une permutation FMR1, et devraient être informés de la disponibilité des tests X fragiles et conseillée sur les implications pour la famille si le résultat est Positif (Wittenberger et al., 2007)[134].

d. Déficit en 21-hydroxylase

Représente la maladie génétique surrénalienne la plus fréquente, responsable du tableau clinique d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Selon la sévérités des mutations du gène CYP21A2[135][136][137], on observe des formes sévères dites « classiques » et des formes modérées dites « non classiques ». Le déficit enzymatique induit une perturbation de la stéroïdogenèse surrénalienne qui va provoquer une hyperandrogénie et une élévation des taux plasmatiques de progestérone et de 17-hydroxyprogestérone[138], substrats de la 21-hydroxylase.

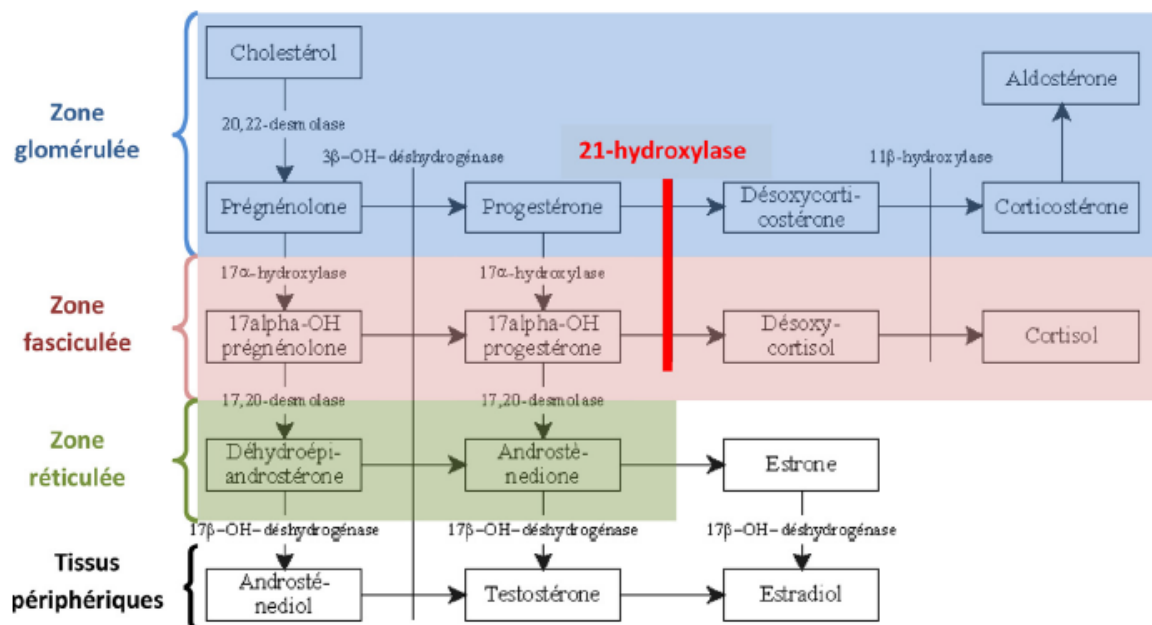


Fig 24 : différentes étapes et voies de la stéroïdogenèse au niveau de la glande corticosurrénale

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels et communs dans les deux formes de bloc déficit en 21-hydroxylase [139,140]. Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyper androgénie surrénalienne et, d'autre part, de

l'accumulation des substrats de l'enzyme que sont la progestérone et accessoirement la 17-OHP (Fig. 23 et 24).

L'excès d'androgènes surrénaliens induit avant tout un déficit gonadotrope, d'autant plus profond que l'hyperandrogénie est sévère. En effet, au niveau hypothalamique, les androgènes convertis en œstrogènes induisent un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope assorti de troubles ovulatoires plus ou moins marqués selon l'intensité de ce rétrocontrôle.

Une partie des androgènes surrénaliens en excès diffuse au sein du parenchyme ovarien et serait capable d'induire un trouble de la folliculogenèse, proche de celui observé dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques, en agissant localement sur les récepteurs aux androgènes niveau des cellules de la granulosa.

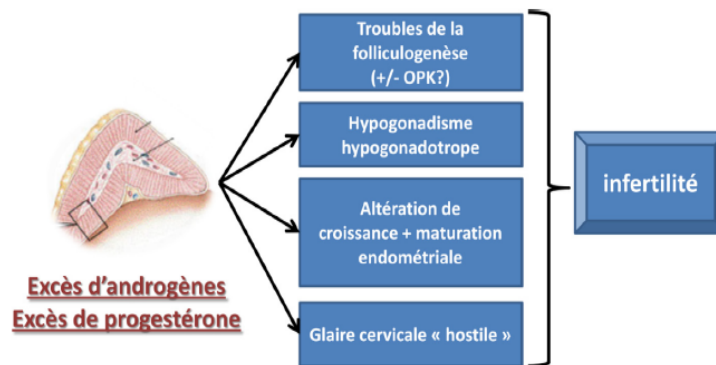


Fig. 3. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité chez les femmes présentant une forme classique ou une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase.

Fig25 : Mecanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité féminine présentant un déficit en 21-hydroxylase .

e. Autres

DES EXEMPLES DE GÈNES MUTÉS QUI AFFECTENT LA FONCTION OVARIENNE			
Gène	Locus	Phénotype	Mode de transmission
FMR1	Xq27.3	Syndrome du X fragile, insuffisance ovarienne	Liée à l'X, dominant
SRY	Yp11.3	Syndrome de Swyer, infantilisme sexuel, vagin et utérus normaux, gonades bandes fibreuses avec risque de gonadoblastome et risque + ou - élevé de tumeur germinale	Sporadique, lié au Y
FSHR	2p21-p26	Aménorrhée primaire, 50% développent des seins, les hommes présentent une oligospermie	Autosomale récessive
LHR	2p21	Femme : anovulation Homme : masculinisation insuffisante	Autosomale récessive
CYP17	10q24.2	Déficit en 17-hydroxylase, retard pubertaire chez les femmes, absence de développement des seins, aménorrhée primaire et gonadotrophines élevées	Autosomale récessive
CYP19	15q21.1	Déficience en aromatasase, ne peut convertir les androgènes en oestrogènes, amiguïté sexuelle chez les femmes, clitoromégalie et absence de développement des seins et amorrhée	Autosomale récessive
AIRE	21q22.3	Polyendocrinopathie autoimmune, candidiase, dystrophie ectodermique (APECED), maladie autoimmune multisystémique, insuffisance surrénalienne, ovarienne et testiculaire peuvent survenir	Autosomale récessive
FTZF1 (SF1)	9q33	Facteur stéroïdogénique 1, insuffisance surrénalienne, chez l'homme «sexreversal», présentent un phénotype féminin rare	Autosomale récessive
GALT	9p13	Galactose-1-phosphate uridylyltransférase responsable de la galactosémie, puberté normale, 50% avec aménorrhée primaire et 50% avec aménorrhée secondaire, 67% des femmes présente une insuffisance ovarienne, la fonction testiculaire serait normale; les hétérozygotes sont non affectés	Autosomale récessive

Tableau 12 : Exemples de gènes mutés affectant la fonction ovarienne

Le caryotype est indiqué dans la plupart des cas. Le conseil génétique est essentiel pour les femmes qui ont des antécédents familiaux de POF.

f. Syndrome de swyer

La dysgénésie gonadique pure (DGP) à 46 XY ou syndrome de Swyer est une anomalie du déterminisme sexuel caractérisée par l'association d'un phénotype féminin et d'un caryotype 46 XY avec des gonades fibreuses indifférenciées et dépourvues de cellules germinales [141]. Elle est le plus souvent révélée par une aménorrhée primaire. Le risque de dégénérescence de ces gonades dysgénésiques est élevé.

Une gonadectomie prophylactique précoce est indiquée pour éviter ce risque. Un traitement hormonal substitutif est prescrit pour lutter contre les

effets délétères de l'hypoestrogénie et permettre à ces patientes d'avoir des hémorragies de privation, rassurantes sur le plan psychologique.

C'est une maladie à transmission gonosomique liée à l'Y sur le locus Yp11.3 incriminant ainsi le gène : SRY [142][143]

g. La galactosémie :

Le déficit en galactose-1-phosphate uridyl transférase (GALT)[144,145,149] responsable de la galactosémie « classique », est dû aux mutations du gène codant pour cette enzyme. Chez le nouveau-né, alors qu'un régime alimentaire sans galactose élimine la symptomatologie aiguë, les affections chroniques, le retard intellectuel et troubles de la reproduction persistent.

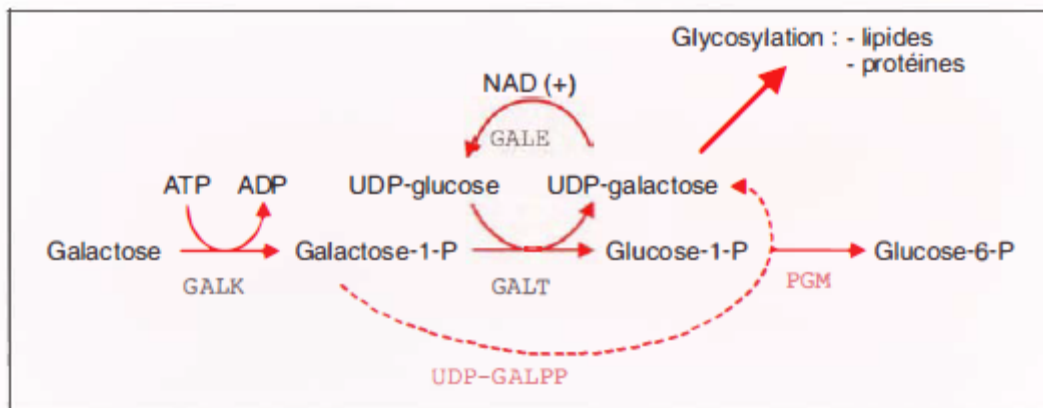


Figure 26 .Représentation schématique des voies du métabolisme du galactose.

En outre, une importante variabilité individuelle caractérise ces troubles. En effet, ceux-ci peuvent se traduire par des aménorrhées primaires ou secondaires et une stérilité partielle ou totale des patientes. Il semblerait qu'une activité résiduelle de GALT minime soit suffisante pour assurer le bon fonctionnement de l'appareil reproducteur[146,147,148].

Déficiência enzymatique en GALT (régime alimentaire sans galactose)	
Troubles neurologiques <ul style="list-style-type: none"> - diminution du QI avec l'âge - dyspraxie verbale - retard de croissance - microcéphalies - ataxies - dégénérescence neuronale corticale - atrophie du cervelet et des ganglions de la base - épilepsies 	Troubles endocriniens <ul style="list-style-type: none"> - hypogonadisme hypergonadotrophique - taux anormalement élevés de FSH et LH - taux anormalement faible d'œstradiol - atrophie des ovaires - anomalie de la glycosylation de la FSH

Tab 13 : Complications à long terme mises en évidence chez les patients de galactosémie classique

C'est une maladie à transmission gonosomique liée à l'Y sur le locus 3p13.3 incriminant ainsi le gène : GALT.

3. Anomalies génétiques affectant l'utérus

a. Développement utérin

a.1 L'absence congénitale de l'utérus et du vagin

Il implique un échec du développement du dérivé mullérien du vagin et les portions des canaux mullériens qui sont destinés à devenir un utérus.

L'incidence est de 1 pour 4 000 à 10 000 naissances féminines. Avec un type I : Aplasie complète du vagin et de l'utérus avec deux rudimentaires Les cornes et les trompes de Fallope normales. Le type II est une Aplasie vaginale avec soit une hypoplasie utérine symétrique, soit une aplasie d'une corne, une malformation tubaire et d'autres malformations associées.

Une tendance à la distribution familiale suggère le potentiel Génétique, bien que peu de gènes aient été incriminés. Un candidat est une mutation du gène WNT4, un gène de développement Génétique qui régule la croissance et la différenciation Embryogénèse.

Des anomalies du conduit de Muller ont également été décrites en association avec le diabète de maturité des jeunes (MODY) dues aux mutations du gène TCF2 / HNF1b (MODY5, OMIM 189907) (Fajans et al., 2001, Karges et al., 2007)[150,151].

Depuis la découverte de cette association, un test oral de tolérance au glucose s'avère nécessaire chez ces sujets afin de détecter ce trouble métabolique chronique.

a.2 Syndrome main pied utérus

La maladie génétique rare caractérisée par des anomalies des membres et urogénitales, un raccourcissement bilatéral des pouces et des gros orteils, les anomalies urogénitales comprennent des anomalies des uretères et des urètres avec des atteintes diverses de l'appareil génital interne et externe.

C'est une maladie à transmission autosomique dominante sur le 7p15p14.2 incriminant ainsi le gène : HOXA13.[152]

Tableau 14 : Exemple de gènes mutés qui affectent le développement utérin

EXEMPLE DE GÈNES MUTÉS QUI AFFECTENT LE DÉVELOPPEMENT UTÉRIN			
Gène	Locus	Phénotype	Mode de transmission
AR	Xq11-q12	Syndrome de résistance aux androgènes (mâle, 46 XY, phénotype femelle)	Liée à l'X, récessif
HOXA13	7p14.2p15	Syndrome main-pied-utérus	Autosomale dominante

a. Endométriose

Une étiologie génétique de l'endométriose a été suggérée durant ces dernières années et semble être héritée non pas comme selon une condition mendélienne, mais selon un trait génétique complexe influencé par des facteurs environnementaux (Kennedy et al., 1995)[153].

Les caractères génétiques peuvent créer une susceptibilité à l'endométriose. Bien que la maladie n'apparaisse qu'après une exposition à des facteurs de risque (Giudice et Kao, 2004)[154].

Comme dans d'autres maladies à hérédité génétique complexe, des difficultés dans l'interprétation des études cliniques se posent toujours.

b. Utérus polomyomateux :

Les myomes sont les tumeurs pelviennes les plus fréquentes chez les femmes. Les léiomyomes utérins sont des tumeurs monoclonales qui démontrent des mutations cytogénétiques non randomisées.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rapportées dans les myomes sont t(12;14)(q13q15;q23q24); Del(7)(q21); Un gène de la protéine du groupe A de haute mobilité (HMGA2)[155], est muté dans de nombreux cas de myome utérin.

L'HMGI-C code pour un facteur architectural qui se lie au sillon mineur de l'ADN et joue un rôle dans l'organisation de la chromatine satellite.

HMGA2 est une phosphoprotéine qui est un substrat pour les kinases régulatrices des cellules, telles que la caséine kinase. Une hypothèse récente démontre que les mutations somatiques dans des gènes tels que HMGA2 des myocytes utérins entraînent une croissance dysrégulée, ce qui produit un myome.

En outre, la mutation HMGA2 semble augmenter la sensibilité des cellules musculaires lisses mutées aux effets de l'estradiol. Les mécanismes qui causent un taux élevé de mutations dans le gène HMGA2 dans les myocytes utérins sont inconnus, mais l'estradiol et la progestérone jouent probablement un rôle dans la régulation du taux de mitose et de mutation dans le myocyte utérin[156].

4. Anomalies géniques affectant la fonction tubaire

Les études portant sur la susceptibilité génétique de l'infertilité tubaire (TFI) se sont entièrement concentré sur Les lésions tubaires et leur liaison avec l'infection à chlamydia.

Comme il est raisonnable de croire que la sensibilité à TFI est déterminée par de nombreux gènes et la contribution individuelle de chaque gène et variant génétique reste faible.

a. Toll-like récepteurs

Les TLR représentent les PRR les plus étudiés dans le contexte de l'infertilité tubaire . Les TLR sont exprimés sur les macrophages, les cellules dendritiques et épithéliales et moléculaires associés aux pathogènes (également appelés PAMP), tels que les composants de la surface des cellules bactériennes.

L'activation des TLRs est responsable consécutivement du recrutement de cellules phagocytaires et la production de cellules pro-inflammatoires cytokines et chimiokines.

La variation génétique sous la forme de SNP a été décrite dans plusieurs TLR qui affectent la liaison au récepteur PAMP et ont été associés à la sensibilité à plusieurs infections (examinée par Schroder et Schumann, 2005)[157]. Il a été montré que TLR2, TLR4 et TLR9

Sont parmi les principaux TLR qui sont impliqués dans la réponse immunitaire envers C.

Trachomatis (revue par Joyee et Yang, 2008)[158]. Ainsi, les variations dans ces trois TLR ont été étudiées en relation avec l'infection par C. trachomatis et les lésions tubaires (Morre et al., 2003), de Hartog et al., 2006b, Karimi et al., 2009, Ouburg et al., 2009)[159,160,161,162]. Outre un effet protecteur concernant le développement de la pathologie tubaire rapporté pour un haplotype spécifique dans TLR2 (Karimi et al., 2009)[161].

b. Mannose-binding lectin PRR : Récepteurs de reconnaissance de formes

La lectine de liaison au mannose (MBL) est un PRR sécrété qui lie une grande variété de pathogènes et constitue une part importante du système du complément, fournissant la défense de première ligne contre les agents pathogènes envahissants, y compris C. trachomatis (Swanson et al., 1998)[163]. En plus de la médiation de l'activation du système du complément, la MBL module également l'inflammation et la clairance cellulaire apoptotique. La MBL est codée par le gène MBL2 (10q11.2) et plus de 400 SNPs (single nucléotide polymorphism) ont été décrits dans la région du gène. compte tenu du rôle important des MBL dans la régulation du système immunitaire, ces variations génétiques, ont été associées à la vulnérabilité aux Infections génitales notamment celles à chlamydia.

c. Chimiochine récepteur CCR5

Le récepteur de chimiochine CCR5 est un récepteur transmembranaire exprimé sur plusieurs cellules du système immunitaire inné et adaptatif, telles que les monocytes, les cellules dendritiques, T helper 1 cellules et les macrophages.

L'infection à *C. trachomatis*, régule à la hausse la production de la chimiochine CCL5, un ligand pour CCR5 dans les cellules épithéliales (Maxion et Kelly, 2002) [164] et les cellules T exprimant CCR5 dominant dans les maladies inflammatoires et les surfaces muqueuses.

CCR5 est codée par le CCR5 gène (3p21.31) et la région du gène comprend plus de 400 SNP.

De plus une délétion fonctionnelle de 32 pb a été décrite dans le CCR5 (CCR5delta32), qui est le résultat d'une terminaison prématurée de la protéine (Mueller et Strange, 2004)[165].

Le CCR5delta32 est surtout connu pour sa capacité à entraver le VIH-1 transmission (Paxton et Kang, 1998)[166]. Jusqu'à présent, seules deux études ont étudié le rôle de CCR5delta32 dans TFI, et tandis que Barr et ses collègues (Barr et al., 2005)[167] ont signalé un effet protecteur en ce qui concerne le développement des pathologie tubaire pour le CCR5delta32, aucun effet n'a été observé dans les études ultérieure (Mania- Pramanik et al., 2011)[168].

*Conduite a tenir pratique
devant une infertilité
feminine*



1. Objectifs de l'évaluation de la femme infertile

S'assurer que les facteurs qui permettent d'aboutir à une fécondation normale sont bien cernés :

- une ovulation régulière, de qualité correcte,
- des trompes bien perméables,
- un appareil génital permettant les rapports sexuels complets, et donc le contact spermatozoïdes glaire,
- une glaire cervicale de bonne qualité,
- une muqueuse utérine réceptive, propre à la nidation

2. Évaluation initiale nécessaire chez tous les patientes

Comme toujours, la consultation se déroule en deux temps : un temps d'interrogatoire, avant la réalisation de l'examen clinique.

2.1 Anamnèse

Elle doit être complète et méthodique :

L'ancienneté de la stérilité est un paramètre pronostique important à relever. Pour chacun des membres du couple, il faut demander : l'âge, la profession : notion d'exposition à la chaleur, aux pesticides...

Les antécédents familiaux, et notamment l'existence de difficultés de conception chez d'autres membres de la famille, les antécédents personnels médicaux à la recherche d'une maladie chronique (diabète par exemple) ou d'un antécédent de maladie infectieuse traitée (tuberculose ou oreillons par exemple).

Les antécédents gynéco-obstétricaux détaillés : âge des premières règles, longueur du cycle, Syndrome Prémenstruel, durée des règles, mode de

contraception utilisé antérieurement, grossesses antérieures et leur issue (IVG), Fausse-Couche Spontanée (FCS), GEU, accouchement), notion d'infection génitale basse ou haute (salpingite) , les examens déjà pratiqués, leurs résultats ; les explorations chirurgicales avec si possible le compte-rendu opératoire ; les traitements déjà prescrits, leur tolérance et les résultats, dès la première consultation, il convient de se préoccuper du statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole pour envisager, en cas d'absence d'anticorps protecteurs, une vaccination [33].

2.2 Examen clinique

Il faut réaliser un examen gynécologique classique dans de bonnes conditions (vessie vide) avec quelques précisions : Étude du morphotype (rapport poids-taille ; pilosité à la recherche d'une hypertrichose ou d'un hirsutisme ou à l'opposé d'une dépilation), l'inspection du périnée à la recherche d'une malformation,

- Examen au spéculum : pour apprécier le vagin, le col et la glaire par rapport à la date des dernières règles,
- Toucher vaginal (taille, mobilité et sensibilité de l'utérus ; masse latéro-utérine),
- Examen des seins et aires ganglionnaires de drainage des nodules, galactorrhée, provoquée uni- ou bi-latérale, uni- ou pluri-canaulaire),
- Palpation de la thyroïde (augmentation de volume ?)[34][35] .

2.3 En l'absence de facteurs d'orientation, quel bilan paraclinique de première intention à proposer ?

a. Courbe ménothermique

Doit être réalisée sur au moins 2 cycles. Pour être interprétable, la température basale doit être prise dans des conditions précises : toujours avec le même thermomètre, toujours par la même voie (auriculaire, rectale, buccale, axillaire...), le matin au réveil, avant de mettre le pied par terre. Il convient de disposer de feuilles adaptées avec une échelle bien lisible au dixième de degré, entre 36° et 37°. Il faut noter sur la feuille, la date et le jour du cycle, les prises thérapeutiques, les phénomènes pathologiques intercurrents qui peuvent modifier la température (phénomènes inflammatoires, nuit agitée...).

Normalement, pendant les jours qui suivent les règles, la température basale se maintient aux environs de 36,5°. Puis de façon brutale la température monte : c'est le décalage postovulatoire. L'ovulation est repérée comme étant le point le plus bas avant l'ascension de la courbe. Suit un plateau thermique de 12 à 14 jours. Puis la température retombe la veille ou le premier jour des règles.

En cas de dysovulation, la montée thermique se fait sur plusieurs jours et le plateau thermique est instable, inférieur à 10 jours. Une anovulation se remarque par une absence de décalage thermique. L'établissement de cette courbe présente trois intérêts : caractériser les troubles du cycle, fixer certaines explorations dans le cycle et suivre les effets de certains traitements médicaux[36].

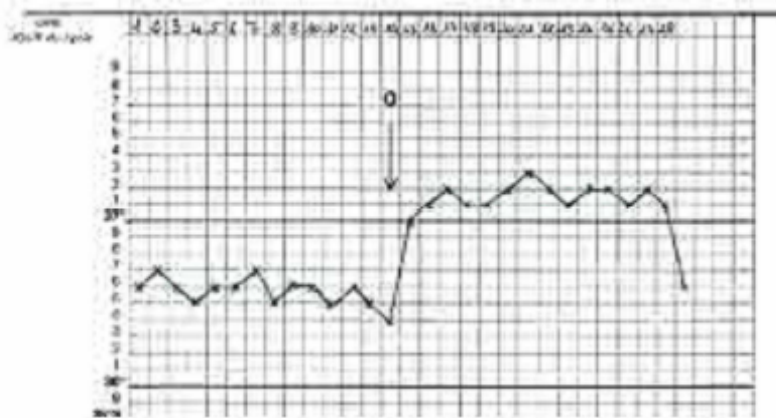


Fig27 : Courbe ménothérmiqne normale

b. Bilan hormonal de base

En dehors d'un signe d'appel clinique particulier (hirsutisme, aménorrhée - galactorrhée...), le bilan hormonal comporte l'évaluation au troisième ou au quatrième jour cycle de FSH, LH et estradiols plasmatiques. Une FSH élevée (supérieure à la moyenne plus 2 DS pour le laboratoire et souvent le seuil de 10 UI/l est retenu) et/ou une estradiolémie majorée (75 pg/mL) signent, même en dehors de tout trouble patent clinique du cycle menstruel, une accélération de la maturation ovocytaire. Des tests hormonaux plus sophistiqués seront alors prescrits pour tenter de déterminer le pronostic fonctionnel.

Le dosage de la FSH est de plus en plus remplacé par celui de l'AMH (hormone anti-Müllerienne) indépendamment du cycle, car il y a une meilleure corrélation entre l'AMH et le pool folliculaire ovarien qu'avec la FSH.

Une fonction thyroïdienne pathologique peut avoir un effet négatif sur la maturation folliculaire.

Avec le dosage de la TSH, indépendamment du cycle, il faut tout d'abord diagnostiquer à temps une éventuelle hypothyroïdie maternelle qui serait délétère pour le futur enfant.

Le dosage de la prolactine, auparavant demandé de routine chez les femmes stériles ayant des cycles réguliers, est actuellement controversé. En effet, des taux éventuellement pathologiques de prolactine ne sont que légèrement augmentés si les cycles sont réguliers, et le fait de les corriger n'améliore pas les chances de grossesse.

Un dosage de la progestérone au 21^e jour du cycle permet de diagnostiquer presque à coup sûr une ovulation (>15 nmol/l) et une phase lutéale intacte (>30 nmol/l). Des taux inférieurs témoignent par conséquent d'une anovulation ou d'une insuffisance du corps jaune. Comme pour le dosage de la prolactine, l'intérêt de l'examen de la phase lutéale est discuté, car des cycles avec phase d'insuffisance lutéale se produisent aussi sporadiquement chez les femmes fertiles, et le seul traitement d'une insuffisance lutéale n'augmente pas les chances de grossesse. Si par contre les cycles sont irréguliers, les investigations doivent aller plus loin et sont du ressort des spécialistes en gynécologie ou en médecine de reproduction.[37].

c. L'Echographie :

L'échographie transvaginale permet de visualiser les ovaires, l'utérus et les structures environnantes. Un examen vers le 12^e–13^e jour permet de voir un follicule de taille normale et donc mature (fig. 16), de même qu'un endomètre normalement régénéré (fig.17), ou des anomalies, par ex. des kystes ovariens ou des myomes/polypes dans la cavité utérine.

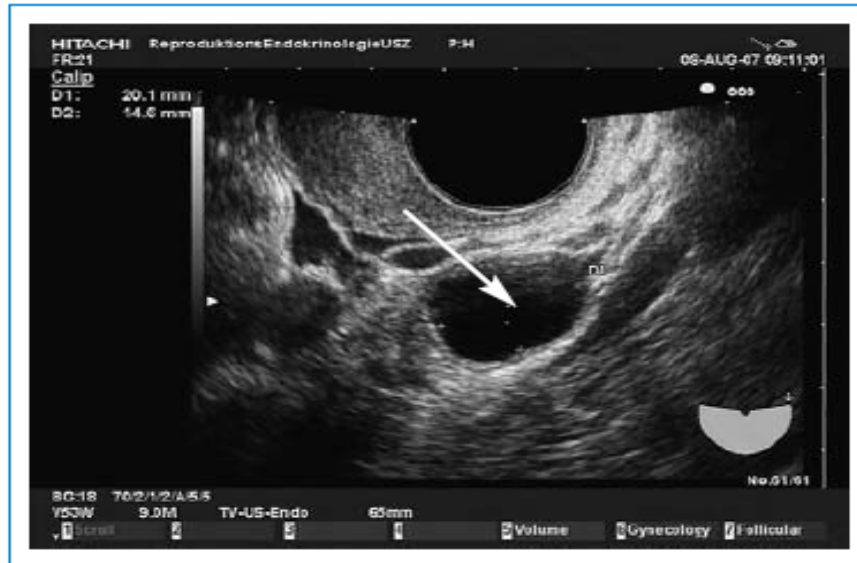


Fig28 :visualisation par échographie d'un Follicule pré ovulatoire de taille normale et mature

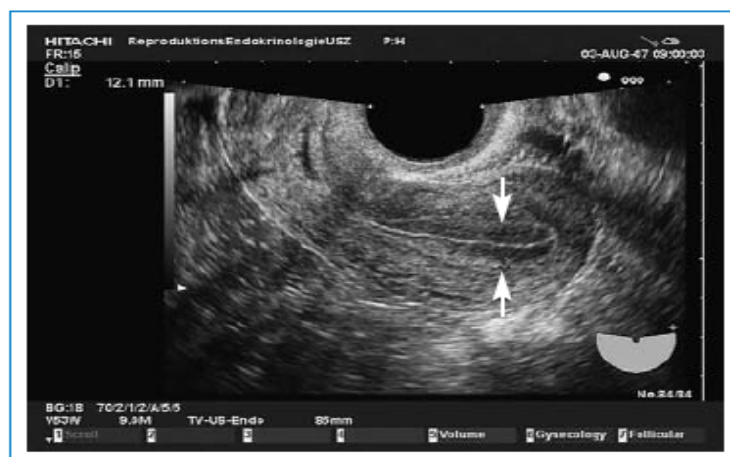


Fig29 : Coupe longitudinale de l'utérus avec endomètre prolifératif, Pré ovulatoire

d. Chromolaparoscopie et hystérocopie

Ces deux techniques endoscopiques sont les variantes à la fois les plus compliquées et les plus invasives des différentes options d'exploration, mais elles représentent aussi le « gold standard » car leur sensibilité et spécificité diagnostiques sont les plus élevées. La laparoscopie permet de visualiser les

structures extérieures à l'utérus et aux trompes, de même que le péritoine, ce qui est surtout important pour le diagnostic d'une endométriose. Elle permet en outre d'extirper les éventuels foyers d'endométriose. L'instillation de bleu de méthylène dans la cavité utérine et la confirmation de son écoulement dans la cavité péritonéale (chromopertubation) par les pavillons permet de prouver la perméabilité des trompes. Une hystérocopie est en plus pratiquée pour examiner la cavité utérine.

Hystérosalpingographie (HSG) L'hystérosalpingographie est toujours et presque partout l'examen standard de la perméabilité tubaire. Sa sensibilité et sa spécificité n'atteignent pas, il est vrai, celles de la chromolaparoscopie, et elle impose une irradiation indésirable, même si elle est minime. Elle peut se faire en ambulatoire, avec ou sans narcose et, last but not least, ses coûts sont nettement inférieurs.

L'instillation d'un produit de contraste par le col utérin permet de visualiser la configuration et les contours de la cavité utérine dilatée, avant que le produit radio-opaque ne s'écoule dans les trompes et la cavité péritonéale. Si les trompes sont obstruées, aucun liquide n'en sort. A la différence de la laparoscopie, qui permet de diagnostiquer en toute sécurité des adhérences, l'HSG permet tout au plus de les suspecter.

Auquel cas ce diagnostic devra être confirmé par laparoscopie. Après que la sérologie chlamydienne ait bien failli disparaître, elle vit actuellement une renaissance. Il s'est avéré que des titres sériques d'IgG anti-chlamydias impliquent un très grand risque d'adhérences, très difficiles à diagnostiquer par HSG [18]. C'est pourquoi une chromolaparoscopie est indiquée en première intention dans une telle situation. **[38]**



Fig30 : Hystérohydrosonographie :coupe longitudinale d'une cavité utérine de forme normale , dilatée après instillation de solution saline isotonique (flèche)

e-Hystérohydrosonographie

S'il s'agit d'examiner l'intégrité de la cavité utérine et non la perméabilité tubaire, il suffit d'y instiller une solution saline isotonique. Cette cavité dilatée par le liquide peut être examinée aussi simplement que sûrement par échographie

Cette méthode non compliquée permet de diagnostiquer élégamment des polypes intracavitaires ou myomes sous-muqueux. En y ajoutant un produit de contraste échographique, cette technique permet également de voir si les trompes sont perméables (hystérosalpingocontrastesonographie, HyCoSy). Mais du fait de la complexité de cette technique d'examen, elle n'est réservée qu'à des spécialistes en échographie très expérimentés.

e. Facteur immunologique

Le facteur d'infertilité le plus controversé, et aussi le plus difficile à diagnostiquer, est le facteur immunologique. Il faut rechercher des anticorps anti-spermatozoïdes, présents aussi bien chez la femme que dans l'éjaculat.

Les dosages des anticorps anti-spermatozoïdes sériques ne devraient plus se faire en raison de leur sensibilité et spécificité très faibles.

Investigations chez la femme Si, après un rapport sexuel en milieu de cycle, le mucus cervical ne montre que des spermatozoïdes immobiles, avec un spermogramme normal, cela est très suspect d'une production d'anticorps anti-spermatozoïdes chez la femme. Cet examen correspond au test postcoïtal. Bien que ce test ait pratiquement totalement disparu en tant que remplaçant du spermogramme, il a conservé tout son intérêt dans la recherche du facteur immunologique.

f. Facteur cervical

Après une conisation avec prélèvement d'une grande partie des glandes cervicales, dans les infections du col mais aussi sous certaines hormonothérapies de stimulation, par ex. par clomifène, le mucus cervical peut être très visqueux et ne pas laisser passer les spermatozoïdes, ce qui est normal la plupart du temps, mais pas au milieu du cycle au moment de l'ovulation. Dans des circonstances favorables, l'orifice externe du col est ouvert en milieu de cycle. Le mucus est alors plus fluide et abondant, et prélevé entre les branches d'une pincette, il peut être étiré sur 8–12 cm. Le mucus cervical séché sur un porte-objet cristallise pour donner une image en fougère. L'index cervical est indiqué pour objectiver ces résultats.

g. Paramètres infectieux

Sauf pour le diagnostic des chlamydias, le screening des paramètres infectieux n'a pas pour but d'identifier des facteurs de stérilité. Il est bien plus question de préciser le statut immunitaire et de savoir s'il y a des infections qui pourraient être transmises au partenaire ou à l'enfant. En plus des chlamydias déjà citées (frottis cervical et sérologie), il s'agit de la rubéole, la varicelle, les hépatites B et C et le VIH. D'autres examens, par ex. pour la syphilis, peuvent venir s'y ajouter en fonction des indications. Mais avant de rechercher des infections, il faut en informer le couple et obtenir son accord, ce qui est une évidence médicale.

Séquence des investigations Une exploration initiale simple, prenant peu de temps, est présentée au tableau 1 p. Bien que théoriquement la durée d'un cycle suffise, un rythme d'investigation trop rapide est à déconseiller, car cela représente déjà un stress et peut réduire les chances de conception.

Jours du cycle	Examen	Paramètre
1-5	Prise de sang	FSH, TSH Chlamydias, hépatites B et C, VIH (sérologie pour rubéole et varicelle uniquement si doutes anamnestiques ou refus de la vaccination)
6-11	Hystérosalpingographie ou chromolaparoscopie/hystérocopie Hystérohydrosonographie	Perméabilité tubaire Cavité utérine Examen de la cavité utérine uniquement
12-14	Index cervical Test postcoïtal Frottis cervical Echographie transvaginale	Ouverture du museau de tanche Quantité de mucus Extensibilité Phénomène de la fougère Spermatozoïdes mobiles Chlamydies Diamètre des follicules Épaisseur de l'endomètre
21	Prise de sang Spermogramme selon OMS	Progestérone Concentration Motilité Morphologie

Tableau 15 : Investigation initiales de la stérilité /infertilité avec un cycle menstruel normal

Matériel et Méthodes



1)Matériel :

A) Echantillon de femmes infertiles :

Dans ce travail nous rapportons une étude rétrospective, ayant intéressé 91 patientes présentant une infertilité, s'étalant sur une période de 13 ans , allant de 1991 jusqu'au 2004 , adressées au Laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat , par nos collègues exerçant aussi bien dans le secteur privé que dans le secteur publique ,pour l'élaboration d'un caryotype permettant d'étiqueter l'origine de l'infertilité génétique , Nous avons retenu dans cette étude, trois types de patientes infertiles :

- Les femmes consultant dans le cadre d'une infertilité du couple.
- Les femmes adressées pour le bilan d'une Aménorrhée primaire.
- Les femmes consultant pour une infertilité associant des troubles de la différenciation sexuelle.

Nous avons donc exclu :

- Les patientes de moins de 17ans adressées dans le cadre d'un trouble pubertaire.

Ainsi, selon ces critères d'inclusion, notre population compte 91 patientes au total

Et La fiche d'exploitation comprend :

Au niveau de chaque observation, quelques critères ont été retenus, il s'agit de :

Identité :

- ◻ Nom
- ◻ Prénom :
- ◻ Origine :
- ◻ Age : par année
- ◻ Etat matrimonial : 1- Marié 0-Non marié
- ◻ Assurance : 1-assuré 0-non assuré

II-Motif de consultation :

- 1-APAR 2-Bilan de stérilité
- 3-Aménorrhée laire 4-Impubérisme
- 5-Syndrome poly malformatif foetal 6-Hypogonadisme

IV-Clinique :

- ◻ Retard staturo-pondéral : 1-Oui 0-Non
- ◻ Dymorphie : 1-Oui 0-Non
- ◻ Si oui, type de dymorphie :
- 1-thorax large 2-scoliose
- 3-cou court 4-jambe court
- 5-pterygion colli 6-ptosis paupière
- 7-epicantus 8-oreille bas implantée
- 9-cheveux bas implantés 10-micrognatisme
- 11-mamellon écarté 12-palais ogival
- 13-visage triangulais 14-hypertelorisme
- 15-oreilles décollées 16-Nez en prise de courant
- 17-rétraction bitemporal 18-strabisme
- 19-bouche en chapeau de gendarme 20-malformation buccodentaire
- 21-front bombant 22-mamelon hypoplasique
- 23-fente palatine 24-genu recurvatum
- 25-philtrum mal dessiné 26-doigt en baguette de tambour
- 27-bradydactylie 28-cubitus valgus
- 29-megalocornée avec cornée dystrophique et
- ◻ Retard âge osseux : 1-oui 0-Non
- ◻ atteinte d'organes : 1-Oui 0-Non
- ◻ Si oui :
- 1-cardiaque 2-rénal
- 3-ORL 4-Ophthalmologique
- 5-Dermatologique 6-Neurologique 7-génital
- ◻ Troubles endocriniens : 1-Oui 0-Non
- ◻ Si oui, type de troubles endocriniens :
- 1-Diabète 2-Hypothyroïdie
- 3-Thyrotoxicose 4-Obésité

- 5-Hyperandrogénie 6- hypogonadisme

- ◻ Retard psychomoteur : 1-Oui 0-Non
- ◻ Retard mental : 1-Oui 0-Non
- ◻ Retard pubertaire : 1-Oui 0-Non
- ◻ Impubérisme : 1-Oui 0-Non
- ◻ Aménorrhée : 1-Oui 0-Non
- ◻ Caractères sexuels secondaire : 1-
- Développés 2-Non Développés
- ◻ Règles 1-régulières 0-irrégulières
- ◻ Infertilité : 1-Oui 0-Non
- ◻ Gestité : 1-Oui 0-Non
- ◻ Parité : 1-Oui 0-Non

◦Troubles socio-émotionnels : 1-Oui 0-Non

V-ATCDs : 1-sporadique 2-familial

VI-Consanguinité : 1-cansanguin 0-non consanguin

VII-Paraclinique :

1 /Bilan biologique : ◦FSH : 1- Valeur basse 2-valeur normale 4-valeur élevée
◦LH : 1- Valeur basse 2-valeur normale 4-valeur élevée
◦Prolactine : 1- Valeur basse 2-valeur normale 4-valeur élevée

2/Imagerie : A/Echographie pelvienne :

1-Visualisation de l'Utérus 2-visualisation des ovaires.
3-Présence d structures évoquant l'utérus 4-Absence de structures rappelant l'Utérus
5- Absence de visualisation d'ovaires 6-ovaires hypoplasiques
7-uterus hypoplasique 8- Aspect d'un vagin .
9- Présence de testicules féminisants

B/IRM pelvienne :

1- présence de structures rappelant l'Utérus 2-présence de structures rappelant les ovaires
3- Absence de structures rappelant l'Utérus 4-absence de structures rappelant les ovaires
4 - Présence de testicules féminisants

VIII-Caryotype :

◦Techniques utilisées :

◦Résultat :

1- 46,XY sans anomalie 2- 46, XX sans anomalie
3- 45, X (monosomie) 4- 45, X/ 46, XX (en mosaïque)
5- 46, X (isochromosome) 6- 46, XY/46, XX (chimérisme)
7- 45, X/46, XY (dysgénésie gonadique mixte) 8-46, X, del(X) t(X, X) (pter, pter)
9- anomalies autosomique .

IX-Cytogénétique :

◦Sonde(s) utilisée(s):

◦Résultat :

1-presence du chromosome Y 2-absence du chromosome Y

Notre série d'étude comporte 91 cas , consultant pour une infertilité afin de réaliser un caryotype .

	15 -20 ans	20-30 ans	30-40 ans	40-50 ans
Nb	5	43	41	2
Pourcentage	5.49 %	47.25%	45.05%	2.19%

Tableau 16 : répartition des patientes selon l'âge de la consultation

Age de consultation :

1) répartition des patientes selon l'âge de la consultation :

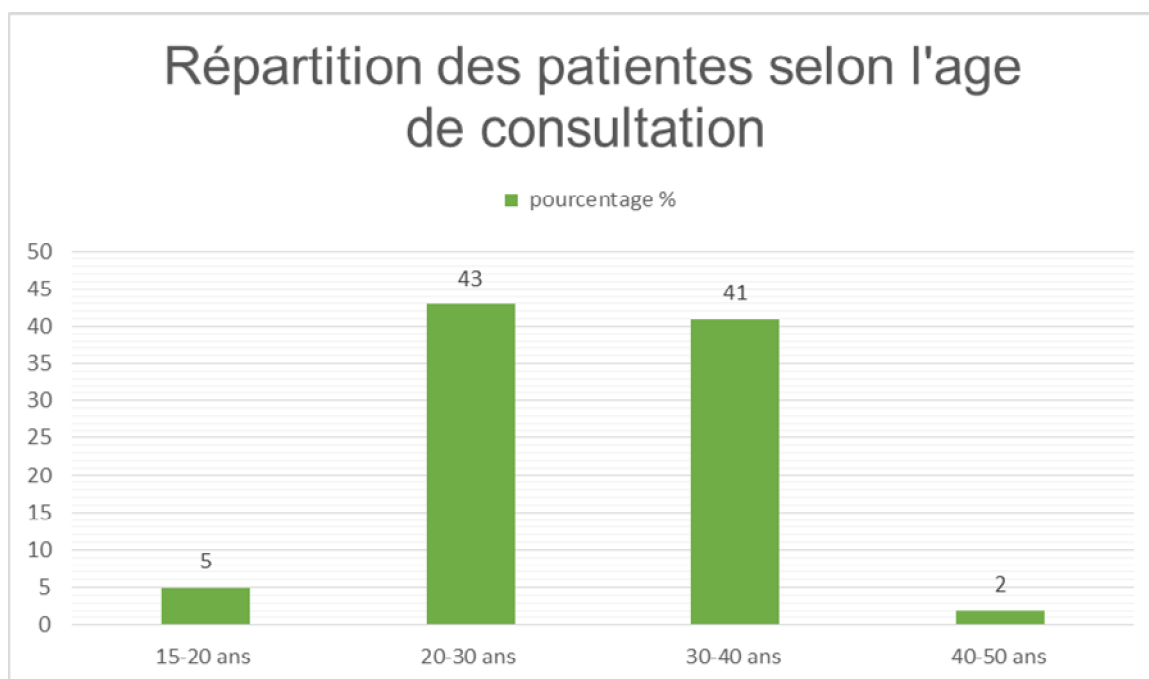


Figure 31 : répartition des patientes selon l'âge de la consultation

L'âge de nos patientes chez qui le diagnostic de l'infertilité a été posé varie entre 17 et 50 ans , avec une moyenne d'âge de : 28 ans .

Dans la majorité des cas :47 % , le recours à l'exploration cytogénétique a eu lieu entre l'âge de 20-30 ans , ce qui correspond à la phase de procréation durant laquelle se posent les premiers problèmes de fertilité du couple : les aménorrhées primaires , la maladie abortive , la découverte fortuite des testicules féminisants au bilan radiologiques .

Dans 45 % : le recours à la cytogénétique a eu lieu entre l'âge de 30 et 40 ans et c'est la phase qui s'accompagne inévitablement d'une augmentation du taux de la maladie abortive

Dans 5.5 % des cas : l'âge de consultation était entre 15 et 20 ans , ce qui correspond à la phase post-pubertaire , durant laquelle se posent les problèmes d'aménorrhée et de petite taille,

Dans 2% des cas : l'âge de consultation était entre 40-50 ans , avec bizarrement un cas d'aménorrhée primaire et un 2 -ème consultant pour une maladie abortive .

B) . Motif de consultation :

1) Répartition des patientes selon le motif de consultation

Motif de consultation	Le nombre	Le pourcentage
Consultant pour une stérilité du couple	10	11%
Avortement précoces à répétition (APAR)	52	57%
Aménorrhée primaire	17	19%
Suspicion de troubles de différenciation sexuelle	12	13%

Tableau 32 : Répartition des patientes selon le motif de consultation

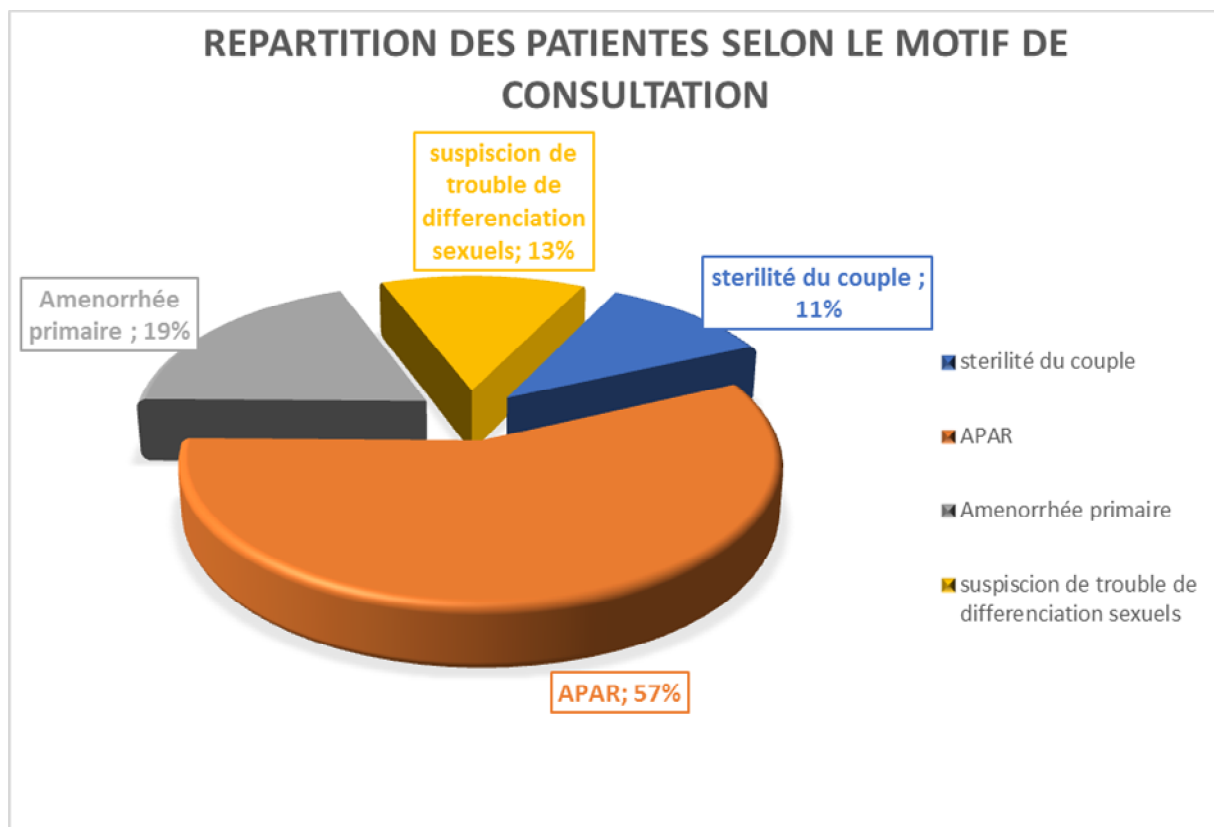


Figure 32: Répartition des patientes selon le motif de consultation

La maladie abortive est le motif de consultation le plus fréquent rencontré chez 52 patientes, soit 57%, avec une moyenne de 3 avortements précoces à répétition.

Dans notre série, 17 patientes consultent pour une aménorrhée primaire, ayant ainsi une fréquence de 19%.

Le nombre de consultant pour une stérilité primaire du couple, était limité à 10, soit 11% du nombre total de consultation.

Suivie de Suspicion de trouble de différenciation sexuelle était de 12; soit 13%, tels que : l'hypogonadisme, Testicules féminisants, absence d'utérus voire l'agénésie génitale complète.

Troubles de différenciation sexuelle	Effectif
Hypogonadisme	8
Testicules féminisants	1
Agénésie de l'utérus	1
Dysgénésie ovarienne	2

Tableau 18 : Répartition des patientes présentant des troubles de la différenciation sexuelle

Il faut noter aussi que ces signes sont le plus souvent associés chez la même patiente.

2) Méthodes :

L'exploration génétique des patientes comporte le caryotype sanguin.

Le caryotype est réalisé sur des lymphocytes sanguins, dont la division est stimulée par addition d'un agent mitotique (phytohématoglutinine) dans le milieu de culture. Deux heures avant la fin de la culture — qui dure 72 heures — les cellules sont bloquées en mitose, à l'aide d'un poison du fuseau, (la colchicine), au stade métaphasique. Les cellules sont soumises avant à un choc hypotonique favorisant l'éclatement des noyaux. Après fixation sur lame et coloration (GIEMSA) les chromosomes peuvent être comptés. Le marquage se fait par incubation enzymatique destinée à faire apparaître une succession de bandes claires et sombres spécifiques de chaque paire chromosomique (bandes G), et permettent de déceler d'éventuels remaniements de structure. 40 mitoses sont en général étudiées pour chaque patient, parfois plus qu'on suspecte une mosaïque, 10 à 15 sont photographiées.

Nous avons procédé à une étude des registres de service sur une durée de 13 ans(1991-2004) , ces registres apportent les informations suivantes : le

numéro du dossier, la date de consultation, le service d'origine, le nom du patient, l'âge, le motif de consultation, les renseignements cliniques et biologiques, le résultat du caryotype, et les coordonnées du patient (dans quelques cas)

3) Résultats :

1) Récapitulatif des observations cliniques et résultats du caryotype :

Les motifs de consultation, les renseignements cliniques et les résultats du caryotype sont présentés dans le tableau 5.

nous ne disposons Malheureusement que de très peu d'éléments cliniques et biologiques. les patientes sont adressées par les services d'origine avec un simple bon ne précisant que très peu de renseignements cliniques et un simple résumé des explorations biologiques. Nous n'avons donc pas eu des informations qui auraient peut-être d'un grand intérêt dans cette étude, à savoir : – Les antécédents personnels (pouvant révéler des facteurs de risque de l'infertilité). – Les antécédents familiaux (pouvant révéler des cas similaires dans la famille. – Les détails de l'examen clinique. – Les valeurs de la testostérone , FSH, LH

Numéro du Dossier	Nom + L'âge	Motif de consultation	Renseignements supplémentaires	Caryotype
A9	M.F 32 ans	Avortements précoces à répétition (APAR)		46 XX
A 13	Z.E 28 ans	Stérilité primaire	suspicion d'un Turner	45 X0
A26	S.K 28 ans	Stérilité primaire		46 XX
A27	M.A 28 ans	Stérilité primaire		46 XX
A30	H.S 26 ans	APAR		46 XX
A45	S.K 24 ans	Stérilité primaire	Impubériseme	46 XY
A68	B.A 22 ans	Hypogonadisme		46 X .del (Xq)
A75	T.F 28 ans	APAR		46 XX
A78	B.B 33 ans	Stérilité + aménorrhée 1 aire		46 XY
A80	B.M 26ans	APAR		46 XX
A88	K.F 35 ans	APAR		46XX
A93	B.D 26 ans	APAR		46 XX
A95	S.S 30 ans	APAR		46XX,del(10q)
A105	T.K 35 ans	Avortements tardifs		46XX
A117	H.K 21ans	Stérilité +	Sus de testicules féminisants + Agénésie de l'utérus	46 XY
A120	S.N 20 ans	Stérilité+ Ambiguïté sexuelle		46 XY
A121	R.S 40 ans	5 APAR		46 XX
A127	R.C 34 ans	Stérilité + testicules féminisants		46 XX
A131	H.A 23 ans	APAR		46 XX
A133	H.N 23 ans	Absence d'utérus et de vagin		46 XX
A137	H.J 27 ans	APAR		46 XX
A144	T.K 22ans	APAR		46 XX

A151	H.S 18 ans	Stérilité primaire	Dysgénésie ovarienne	46 XX
A160	B.M 17 ans	Hypogonadisme +	absence d'organes Génitaux	46 XX /45 X
A174	F.A 23 ans	Aménorrhée 1 aire		46 XX
A175	L.R 36 ans	APAR +	Malformationchez lemort né	46 XX
A258	B.L 36 ans	APAR		46 XX
A265	K.C 40 ans	APAR		46 XX
A262	B.L 30ans	APAR		46 XX
A266	A.A 25 ans	APAR		46 XX
A270	E.R 33 ans	APAR		46 XX
A275	I.J 28 ans	APAR		46 XX
A287	N.N ans	APAR		46 XX
A290	K.F 41 ans	APAR		46 XX
A294	B.H 26 ans	APAR		46 XX
A301	L.K 33 ans	stérilité primaire	Hypogonadisme	46 XX
A303	D.F 21 ans	APAR	Caryotype Chez mort né : 49.XXXXX	46 XX
A316	B.K 29 ans	Aménorrhée 1aire		46 XX
A317	R.N 38 ans	6APAR		46XX / 45 X0
A319	A.D 36 ans	3APAR		46 XX
A366	F.B 30 ans	Aménorrhée 1 aire +	Suspicion d'un Turner	45.X0
A371	H.F 38 ans	APAR		46 XX
A394	B.S 33ans	Stérilité 1 aire	Absence d'utérus	46 XY
A397	B.L 34 ans	Aménorrhée 1aire		46 XX
A411	B.S 19 ans	Hypogonadisme hypo gonadotrope		45X
A429	S.S 19 ans	Aménorrhée 1 aire	agénésie génitale	46 XX
A445	S.K 28 ans	Aménorrhée . 1 aire		46 XX / 46 XY

A482	B.J 26 ans	Hypogonadisme		46 XX
A483	R.H 21 ans	Hypogonadisme		46XX /XY
A503	B.R 31 ans	Aménorrhée laire		46 XY/45 X
A507	S.K 32 ans	Dysgénésie gonadique		46 XX/ 46X ,del(xp) / 46XY/45X0
A520	C.R 27 ans	Hypogonadisme hyper gonadotrope		46 XX
A535	J.F 37 ans	APAR		46 XX
A543	A.S 26 ans	APAR		46 XX
A545	B.F 25 ans	Aménorrhée . 1 aire		45 X0
A570	M.M 21 ans	Hypogonadisme hyper gonadotrope		46 XY
A624	T.K 31 ans	APAR		46 XX
A648	M.K 22 ans	Aménorrhée . 1 aire		46 XX
	F.R 40 ans	APAR (4)		46 XX
A706	A.S 41 ans	APAR		46 XX
G780	M.N 23 ans	APAR		46 XX
G789	E.A 34 ans	APAR		46 XX
G800	B.F 30ans	APAR (7)		46 XX
G802	Z.K 31 ans	APAR (2)		46 XX
G807	K.M 21 ans	APAR		46 XX
I809	S.M 28 ans	Aménorrhée . 1 aire		46 XX
R822	M.M 50ans	Aménorrhée . 1 aire		46 XX / 46 XY
G840	A.A 21 ans	Aménorrhée . 1 aire	Impuberisme	46 XX
G873	M.I 27 ans	APAR		46 XX
G880	K.F 24 ans	APAR		46 XX
G887	L.M 25 ans	Aménorrhée . 1 aire	Une hémorragie de privation	46 XX
G895	G.F 25ans	APAR +	Sd malformatif	46XX
G896	G.R 39 ans	APAR		46 XX
I898	F.A 23 ans	Aménorrhée . 1 aire	petite taille	46 XX

G899	Z.N 17 ans	Aménorrhée . 1 aire	Hirsutisme	46 XY
G907	B.T 27 ans	Testicules féminisants		46 XY
G915	A.F 30 ans	Stérilité 1aire +	Aménorrhée .2 aire	46 XX
G937	T.M 30ans	APAR		46 XX
G955	B.S 34 ans	APAR		46 XX
G976	B.T 25 ans	APAR		46 XX
G991	S.T 35 ans	APAR		46 XX
G998	H.N 34 ans	APAR (2)		46 XX
G1005	K.K 38 ans	APAR		46 XX
G1046	B.K 36 ans	APAR		46 XX
G1051	M.I 28 ans	Aménorrhée 1 aire		46 XX
G1054	L.A 21ans	Aménorrhée 1 aire		46.X ,iq(X)
G1065	L.M 35 ans	APAR		46 XX
G1082	A.N 32 ans	APAR		46 XX
G1094	I.N 40 ans	APAR +	(Euf clair	46 X ,inverpericentr(q)
G1106	A.A 39 ans	APAR (6)		46 XX
G1115	T.I 30 ans	APAR (3)		46 XX

Tableau 19 : Récapitulatif des renseignements cliniques et biologiques et résultats du caryotype chez l'ensemble de nos patientes.

2). Le pourcentage des caryotypes anormaux :

Au sein de cet échantillon total de 91 femmes infertiles, 23 présentent une anomalie chromosomique. Le tableau suivant , présente le nombre et le pourcentage de sujet à caryotype normal est anormal dans toute la série. Ces valeurs seront comparées lors de la discussion aux valeurs retrouvées dans d'autres études

	CARYOTYPES NORMAUX	CARYOTYPES ANORMAUX
LE NOMBRE DE PATIENT	68	23
LE POURCENTAGE %	75%	25%

Tab 20 : la fréquence de caryotypes normaux et anormaux dans notre série

Le tableau suivant , exprime la fréquence des formules chromosomiques anormales selon le motif de consultation. Nous distinguons ainsi différents échantillons.

Echantillon	Effectif	Caryotypes normaux		Caryotypes anormaux	
		Nb	%	Nb	%
Consultant pour une stérilité du couple	10	4	40%	6	60%
Consultant pour des APAR	52	49	94%	3	6%
Aménorrhée primaire	17	10	58%	7	42%
Hypogonadisme	8	3	37.5%	5	62.5%
Dysgénésie ovarienne	2	1	50%	1	50%
Testicules féminisants	1	0	0%	1	100%
Agénésie de l'utérus	1	1	100%	0	0%

Tableau 21 : la fréquence des formules chromosomiques anormales selon le motif de consultation

3. Les principales anomalies chromosomiques recensées :

Plusieurs types d'anomalies chromosomiques ont été retrouvées chez nos patientes, le tableau 22 récapitule toutes ces anomalies, et pour chacune d'entre elles : le nombre de fois retrouvée et la fréquence au sein de tout l'échantillon.

	Nombre de cas	Pourcentage
46XY et 46XX/46XY	11	12.1%
45XO et 46XX/45XO et 46XY/45XO et 46XX/45XO/45XY/46X,del(xp)	8	8.8%
46X,i(Xq)	2	2.2%
46XX, del(xq)	1	1.1%
46XX,del(10q)	1	1.1%
Caryotypes normaux	68	74.7%

Tableau 22 : les différentes anomalies chromosomiques, nombre et leurs fréquences au sein de l'échantillon totale

Cinq types de formules chromosomiques anormales ont été mis en évidence:

- La formule 45XO et 46XX/45XO et 46XY/45XO et 46XX/45XO/45XY/46X,del(xp) qui correspond au syndrome de Turner dans sa forme pure et mosaïque.

- La formule 46, XY et 46XX/46XY il s'agit de sujet de sexe phénotypique féminin mais dont le caryotype révèle un chromosome Y au niveau de la paire sexuelle dans toutes le cellules ou en mosaïque .

- La formule $46XX,i(Xq)$: c'est un iso chromosome formé de 2 bras longs avec perte de l'autre bras du chromosome X ce qui peut correspondre à un syndrome de Turner partiel .

- la formule $46XX, del(xq)$ correspond à une délétion affectant le bras long du chromosome X (Turner partiel) .

- La formule $46XX, del(10q)$ c'est une délétion affectant le bras long du chromosome 10 .

Il est indéniable que le Syndrome de Turner dans ses formules chromosomiques : - typique du syndrome (Monosomie $45,X$) en mosaïque ($46XX/45XO$ et $46XY/45XO$ et $46XX/45XO/45XY/46X, del(xp)$), l'iso-chromosome , ou par délétion du bras long du chromosome X , est l'anomalie chromosomique qui paraissait la plus répandue peu avant d'achever nos calculs , avec une fréquence de 48% , qui est bien égale à celle des Femmes XY .

Ces 2 anomalies sont 12 fois plus fréquentes que l'anomalie structurale autosomique $46XX, del(10q)$ avec une fréquence : 4%.

Le diagramme suivant dévoile cette nette égalité entre le syndrome Turner et le syndrome des Femmes XY au sein de notre échantillon .

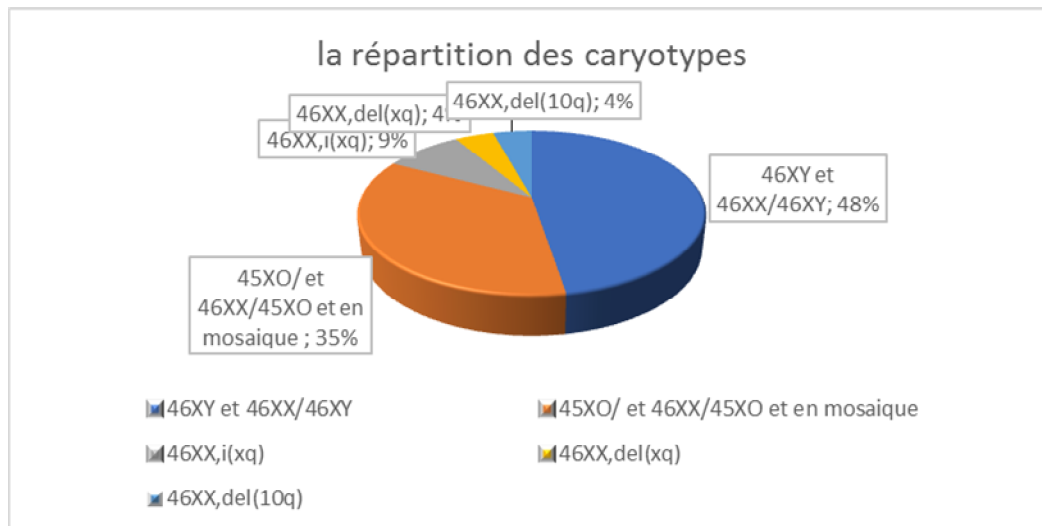


Figure 33 : les différentes anomalies chromosomiques, Leurs nombres et leurs fréquences au sein de l'échantillon totale

4). Anomalies gonosomiques et autosomiques :

Anomalies gonosomiques et autosomiques : Parmi les cinq types d'anomalies caryotypiques retrouvées, on distingue les anomalies affectant les gonosomes (la paire de chromosomes sexuels) de celles qui touchent les autosomes.

4-a) Les anomalies gonosomiques :

-Le syndrome de Turner pur en mosaïque : 45XO et 46XX/45XO et 46XY/45XO et 46XX/45XO/45XY/46X,del(xp)

-Le syndrome de Turner par anomalies structurales : 46XX, del(xq) et 46X,i(Xq).

-Femme XY .

4-b) Les anomalies autosomiques :

-46XX ,del(10q)

	Nombre	%Total des anomalies	%Pourcentage des patientes
Anomalies gonosomiques	22	95,65%	23.65%
-Sd de Turner /perte totale (Pur + mosaïque)	8	34.78%	8.79%
- Sd de Turner / perte partielle	3	13.04%	3.29%
- Femme XY	11	47.82%	12.08%
Anomalies autosomiques			
-46XX ,del(10q)	1	4.34%	1.9%

Tableau 23 : Anomalies autosomiques et gonosomiques (nombre et fréquence)

5. Anomalies de nombre et de structure :

Les anomalies du caryotype peuvent concerner le nombre ou la structure des chromosomes, voire les deux. Parmi les cinq types d'anomalies chromosomiques retrouvées chez nos patients, nous pouvons distinguer :

5-a) :Les anomalies de nombre :

→ Le syndrome de Turner dans sa forme pure ou en mosaïque : sur délétion totale du chromosome X

→ Syndrome des Femmes 46, XY.

5-b).Les anomalies de structure :

- 46Xx,i(Xq) : c'est un iso chromosome formé de 2 bras longs avec perte de l'autre bras du chromosome X.

- 46XX, del(xq) : correspond à une une délétion affectant le bras long du chromosome.

-46XX ,del(10q) :c'est une délétion affectant le bras long du chromosome 10 .

	Nombre	%Total des anomalies	%Pourcentage des patientes
Anomalies de nombre	19	82.60%	20.87%
-Sd de Turner /perte totale (Pur + mosaïque)	8	34.78%	8.79%
- Femme XY	11	47.82%	12.08%
Anomalies de structure	4	17.39%	4.39%
-46Xx,i(Xq)	2	8.6%	2.19%
-46XX, del(xq)	1	4.34%	1.09%
-46XX ,del(10q)	1	4.34%	1.09%

Tableau24 : Anomalies de nombre et de structure (nombre et fréquence)

6). Anomalies chromosomiques et tableaux cliniques :

Pour mettre en évidence une éventuelle corrélation entre le génotype (résultats du caryotype) et le phénotype (tableaux cliniques et valeurs du spermogramme) chez nos patientes, nous avons recherché la répartition des anomalies chromosomiques dans différents échantillons.

Chaque échantillon regroupe des patientes présentant un même tableau clinique ou valeur biologique associés à l'infertilité.

Les patientes asymptomatiques : ce sont toutes les femmes infertiles ayant consulté pour une stérilité primaire isolée , mais dont l'examen clinique est strictement normal.

- Les patientes présentant des APAR .
- Les patientes présentant une aménorrhée primaire
- Les patients présentant un tableau clinique d'un syndrome de Turner : (une petite taille ,Hypogonadisme , Troubles de la différenciation sexuelle, Hirsutisme , ambiguïté sexuelle , Agénésie de l'utérus, dysgénésie gonadique ,
- Les patientes présentant des testicules féminisants (révélés aux examens radiologiques)

NB : Une même patiente peut être retenue dans deux échantillons différents. Par exemple, la patiente X (dossier A117) présente une agénésie de l'utérus , alors elle s'intègre dans le groupe patiente – Présentant des testicules féminisants aux examens radiologiques .

	Effectif de l'échantillon	Caryotypes normaux		Caryotypes anormaux		46XO et formes en mosaïque		46X,i(Xq)		46XXdel(xq)		46XY et 46XX/46XY		46XX,del(10q)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Stérilité primaire isolée	2	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Aménorrhée primaire	19	11	58	8	42	3	37,5	1	12,5	0	0	4	50	0	0
APAR	51	48	94	3	6	1	33,3	1	33,3	0	0	0	0	1	3,3
Suspicion d'un Turner	20	7	35	13	65	05	38,40	0	0	01	7,69	7	53,8	0	0
Testicules féminisants	3	1	33	2	67	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0

Tableau 25 : méttant en évidence une éventuelle corrélation entre le génotype et le phénotype chez nos patientes,

4)Discussion :

Au cours de ce travail, différents aspects génétiques de l'infertilité féminine ont été étudiés. Ainsi, plusieurs facteurs de risque potentiels, pouvant contribuer à une gamétogénèse défectueuse ont été analysés à plusieurs niveaux : clinique et cytogénétique.

Aspect général de la population étudiée :

L'infertilité est une pathologie relativement fréquente. Dans notre étude 91 femmes ont consulté pour des problèmes d'infertilité, soit une proportion non négligeable de l'ensemble de la population étudiée. Cette fréquence élevée des

consultations pour désir d'enfants démontre l'importance accordée à la procréation des enfants dans notre société.

En France, la prévalence de l'infertilité est estimée à 15%, ce qui signifie qu'un couple sur six consulte au moins une fois dans sa vie pour une difficulté à procréer (Belaisch-Allart, 2011)[190]. Quant au Maroc, plus de 825.000 couples mariés ne parviennent pas à concevoir un enfant. Cette statistique varie, approximativement, entre 15% et 17% de la population ciblée (Les chiffres sont fournis par l'Organisation mondiale pour la Santé (OMS) et des établissements marocains spécialisés dans la médecine de la reproduction)

Le problème d'infertilité touche autant de femmes que d'hommes. Dans notre étude nous nous sommes intéressés à l'infertilité féminine, et ceci se justifie par le fait que dans notre société la femme était le plus souvent tenue pour responsable de la stérilité du couple, alors que la responsabilité masculine existe et ne cesse de croître.

L'âge est connu pour avoir une influence sur la fertilité (Bah et al., 2007) (Pellestor F, 2004) (191). Dans notre étude l'âge de nos patientes chez qui le diagnostic de l'infertilité a été posé varie entre 17 et 50 ans, avec une moyenne d'âge de : 28 ans.

Dans la majorité des cas : 47 %, le recours à l'exploration cytogénétique a eu lieu entre l'âge de 20-30 ans, ce qui correspond à la phase de procréation durant laquelle se posent les premiers problèmes de fertilité du couple.

Dans 45 % : le recours à la cytogénétique a eu lieu entre l'âge de 30 et 40 ans et c'est la phase qui s'accompagne inévitablement d'une augmentation du taux de la maladie abortive, Ceci peut être expliqué par l'âge de mariage qui est

de plus en plus tardif et l'âge des couples désirant un enfant, Or on sait qu'après 35ans, la fertilité de la femme décline fortement.

La répartition de l'âge chez les femmes est différente entre les femmes avec des anomalies chromosomiques et celles sans anomalies. Les patientes ayant des aberrations chromosomiques sont plus jeunes(sauf pour 2 patientes de 40 ans et de 55 ans) . Cela s'explique par la précocité

de la prise en charge cytogénétique, sous la pression des patientes et de leur entourage, bien que certaines de ces femmes aient mené à terme des grossesses avant la survenue de leurs problèmes de procréation.

Il existe, en fait, une relation non linéaire entre l'âge maternel et la probabilité d'anomalie chromosomique [1]

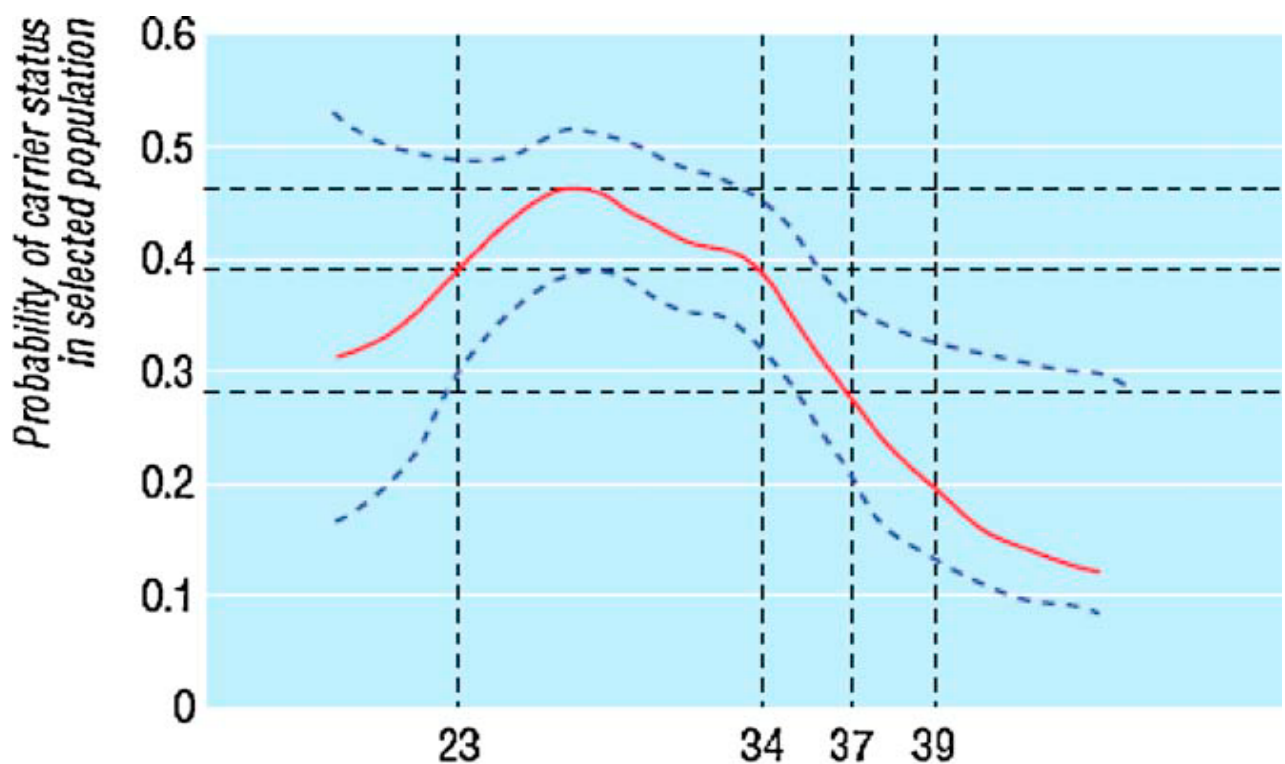


Fig 34 : âge maternel au deuxième avortement

En effet, les aberrations chromosomiques surviennent le plus fréquemment chez des femmes jeunes, résultats uniques des disjonctions méiotiques ; en revanche, à un âge avancé, les femmes auraient plus d'accidents abortifs qui seraient dus à la conjonction de facteurs endocrinologiques plus que à des anomalies cytogénétiques [190.191].

Cependant, de nouvelles données laissent à penser qu'un âge supérieur à 35ans provoquerait une augmentation du nombre de fausses couches et qu'un âge supérieur à 45ans diminuerait nettement les chances d'avoir un enfant. Il est établi que l'âge est responsable d'une altération de la spermatogénèse .

Le motif de consultation : Le taux plus élevé des femmes consultant pour une infertilité secondaire (57%) par rapport au taux des infertilités primaires (43%) peut s'expliquer par l'orientation qu'auraient les couples ayant déjà consulté chez les gynécologues , rentrant dans le cadre d'un bilan étiologique de leur infertilité .

Analyse cytogénétique : Les facteurs cytogénétiques les plus fréquemment liés à l'infertilité sont dues à des anomalies dans les cellules somatiques. Ces anomalies peuvent être numériques ou structurales et impliquent plus fréquemment les chromosomes sexuels.

Les anomalies chromosomiques responsables d'une altération de l'ovogénèse font intervenir essentiellement le chromosome X qu'il s'agisse d'une anomalie de nombre ou de structure (Rives, 2006)[192]

Classiquement, chez les femmes, les anomalies les plus rencontrées sont des anomalies de nombre des chromosomes X, homogènes ou en mosaïque , De nombreuses études d'infertilité ont rapporté que le syndrome de Turner est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les femmes infertiles

souffrant d'une dysgénésie ovarienne (Kleczowska et al., 1990 ; Sybert et al., 2004 ; Goswami et Conway, 2005 ; Aboussair et al., 2007 ; Borgström et al., 2009)[193] [194] [195] [196] [197] .ce qui ne représente que 34% de notre échantillon .

La monosomie du chromosome X (45,X0) ne résume pas la totalité des cas de syndrome de Turner. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une mosaïque (46,XX/45,X0) et/ou d'une anomalie de l'X (délétion, isochromosome X,) ce qui rejoint les données de la littérature (Hallab et al., 2012).[198]

En effet, la perte du chromosome X est responsable d'une agénésie précoce des cellules germinales qui résultent dans l'insuffisance ovarienne précoce, d'où la survenue d'une infertilité primaire. En revanche, la présence d'un lot de cellules normales préserve la capacité reproductive, mais partiellement seulement. Elle serait à l'origine d'aneuploïdies fœtales, causes potentielles d'avortement spontané (Frikha et al., 2012)[199] .

Après l'émergence de l'injection intra-cytoplasmique du sperme (ICSI) et don d'ovocytes, il est possible aux femmes infertiles avec des anomalies chromosomiques (monosomie 45,X0 ; mosaïque 46,XX/45,X0) d'avoir des enfants (Foudila et al., 1999; Abir et al., 2001 ; Birkebaek et al., 2002)[201] [202] [200] . Cependant, le risque d'avortement spontané est élevé ainsi que la possibilité d'une syndrome de Turner transmis de la mère à la fille (Abir et al., 2001 ; Waelken's, 2004)[203] .

Les autres anomalies recensées dans la littérature sont des translocations réciproques (0% dans notre série), des translocations robertsoniennes (0% dans notre série), des iso Chromosomes (8.6% dans notre série) et, plus rarement, des marqueurs surnuméraires ou des anomalies de structure du chromosome X , telles que les délétions (8.6 % dans notre série) ,

Quant aux femmes XY qui représentent une cause rare de l'infertilité féminine , en ne dépassant pas : 2% (199) , et qui représentent dans notre série de cas : 47,87 % , ce qui la mettait sur le même pied d'égalité avec le syndrome de Turner .

il s'agissait de 11 femmes ayant toutes un phénotype féminin, ce qui nous amène à remettre en question le côté technique de l'exploration cytogénétique .

Cependant en l'absence de cette éventualité , ne serait t-il pas crucial de compléter par un bilan hormonal complet , d'impliquer la biologie moléculaire ,tout en cherchant une nouvelle mutation au sein des deux gènes clés : SRY et NR5A1.

Et c'est là où L'étude génétique retrouve son utilité pour déterminer la conduite à tenir chez « les Femmes 46, XY ». Elle permet de confirmer le diagnostic clinique et de décider la thérapie hormonale et psychologique ainsi que les différentes interventions chirurgicales nécessaires aux patientes.

L'étude génétique est aussi importante pour la détection des sujets porteurs pour le conseil génétique adéquat pour les familles à risque.

4. Le traitement de l'infertilité féminine : la Procréation médicalement assistée :

Les Procréations Médicalement Assistées ou techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sont l'ensemble des techniques médicales et biologiques qui comportent la manipulation des gamètes, avec ou sans Fécondation In Vitro (FIV), dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple qui sans cela risquerait de demeurer infécond. Ces techniques peuvent aussi s'appliquer dans le cas de risques importants de transmission à l'enfant de

maladies graves et incurables de façon à ne transférer que les embryons qui en seraient indemnes[169].

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation incluent en théorie :

- Les inséminations artificielles :
- Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC),
- Insémination Artificielle avec sperme du Donneur (IAD),
- La Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon (FIVETE),
- L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ou ICSI (Intra-Cytoplasmic Spermatozoid Injection).


Option PMA	Description	Indications	Taux de Grossesse
Fécondation in Vitro (FIV)	<ul style="list-style-type: none"> • Fécondation de l'ovocyte à l'extérieur du corps humain. • Les ovocytes sont mis avec les spermatozoïdes en laboratoire, et la fécondation a lieu toute seule (au hasard) 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilité d'origine féminine (ex. infertilité tubaire, endométriose, etc.) 	~ 30% (I avec âge de la mère)
Injection Intra-Cytoplasmique d'un Spermatozoïde (ICSI)	<ul style="list-style-type: none"> • Une variante de la FIV, dans laquelle un spermatozoïde mobile et d'aspect morphologique normal est sélectionné, puis immobilisé et enfin injecté directement dans un ovocyte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypofertilité d'origine masculine. 	~ 30% (nombre d'ovocytes fécondés varie entre 50% - 80%)
Insémination Artificielle Homologue (IAH)	<ul style="list-style-type: none"> • Déposer le sperme du conjoint, prélevé 1 à 2 heures avant, après avoir isolé les spermatozoïdes mobiles et éliminé le plasma séminal, directement dans la cavité utérine au moment de l'ovulation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilité d'origine cervicale • Dysfonction sexuelle masculine • Altérations mineures de la qualité du sperme 	Très variable
Insémination Artificielle avec Sperme de Donneur	<ul style="list-style-type: none"> • Idem que IAH, mais le sperme d'un donneur est utilisé. Le donneur est choisi de manière à correspondre le plus possible avec le phénotype du conjoint. Le sperme est congelé et mis en quarantaine pour s'assurer que le donneur est porteur d'aucun germe sexuellement transmissible, tel que le SIDA, l'hépatite B, le cytomegalovirus. Il est décongelé une heure avant l'insémination. 	<ul style="list-style-type: none"> • Azoospermie • Risque de transmission d'une maladie génétique 	Très variable

Tableau 26 : les options de la PAM

Dans la pratique quotidienne, la prise en charge thérapeutique des couples peut débuter par la prescription d'une induction simple de l'ovulation avec des rapports sexuels « programmés ».

4.1 Indications :

Ces techniques ne peuvent se concevoir que si les trompes utérines sont perméables et qu'un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles est récupéré après préparation du sperme. Il faut injecter au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles (500 000 spermatozoïdes d'après le GBP-AMP) pour espérer obtenir une grossesse.

a. Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC)

La première indication est la stérilité cervicale, par absence de glaire ou notion de glaire hostile, l'insémination permettant alors aux spermatozoïdes de passer l'obstacle que représente le col utérin. Les autres indications, stérilités masculines, stérilités féminines à trompes perméables, immunologiques, idiopathiques, reposent sur une logique moins établie : l'idée générale est d'assurer la présence dans les trompes d'un maximum de spermatozoïdes alors que la réponse ovarienne est sensée être optimisée par la stimulation afin de majorer les chances de fécondation [170].

b. Insémination Artificielle avec sperme de Donneur (IAD)

Elle est indiquée en premier lieu lorsque le conjoint présente une stérilité définitive. Elle est également demandée en raison d'un risque élevé de transmission paternelle d'une maladie génétique grave inaccessible au diagnostic préimplantatoire ou au diagnostic prénatal. Dans certains cas d'oligospermie extrême ou d'azoospermie avec échec d'une fécondation in vitro avec ICSI, le couple peut alors se tourner vers une AMP avec tiers donneur. Enfin, avec

l'épidémie de SIDA, certains couples dont le conjoint est séropositif, ont souhaité avoir accès à un sperme de donneur. Ces indications, discutées au cas par cas avec l'infectiologue sont en passe de diminuer depuis la parution d'un décret récent autorisant, sous certaines conditions strictes, l'AMP intraconjugale. Le don est anonyme et gratuit. Le choix du donneur se fait sur une compatibilité de groupe sanguin et sur des caractéristiques phénotypiques (couleur de la peau, des yeux, des cheveux...). La pénurie actuelle de donneurs engendre un délai d'attente pour les couples de 18 à 24 mois entre l'inscription et la réalisation des IAD[171].

En dehors de l'impossibilité d'accéder à une publicité pour le don de gamètes, les volontaires doivent satisfaire à différentes exigences qui entraînent encore une diminution des dons effectifs :

- Il faut être bénévole et âgé de moins de 45 ans,
- Avoir fait la preuve de sa paternité au moins une fois,
- Vivre en couple,
- Avoir l'accord de l'épouse ou de la compagne, accepter les règles de l'anonymat.

4.2 les résultats

Ils dépendent de nombreux facteurs tels que l'âge de la patiente, le rang de la tentative, l'indication, la présence ou non de stimulation, le type de stimulation... Les taux de grossesses varient de 0 à 23 % avec une moyenne de 12 % par tentative. L'insémination intra-utérine a remplacé l'insémination intra-cervicale même dans le cas de don de sperme sans anomalie de la glaire avec des taux de grossesses par cycle d'environ 11 % (Bilan 2000 des CECOS (Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et des Spermatozoïdes humains)[172].

a. Fécondation In Vitro (FIV)

Dans la Fécondation In Vitro (FIV) dite « classique », la confrontation entre gamètes mâles et femelles est assurée en dehors de l'appareil génital féminin, par insémination simple « in vitro ». La FIV réalise en dehors de l'organisme ce qui se fait normalement dans la trompe de la femme : captation de l'ovocyte mature par le pavillon tubaire, transport des spermatozoïdes jusqu'à l'endroit où doit avoir lieu la fécondation, en général l'ampoule tubaire (achèvement de leur capacitation en cours de route, fécondation, transport de l'œuf jusqu'à la cavité utérine où doit avoir lieu son implantation, tout en assurant les conditions nécessaires aux premières segmentations embryonnaires. Les principales indications en sont :

- la stérilité tubaire
- l'endométriase.
- les stérilités dites « idiopathiques »
- les troubles de l'ovulation en seconde intention
- les échecs d'IAD (FIV-D)

a.1 Stérilité tubaire

La FIV a été la première démonstration qu'il était possible d'avoir une grossesse même en l'absence de trompes. La FIV court-circuite l'obstacle tubaire. Que les trompes soient absentes, obstruées, ou simplement insuffisantes sur le plan fonctionnel, la technique est la même.

Les autres possibilités thérapeutiques sont représentées par la chirurgie tubaire, qu'il s'agisse de chirurgie endoscopique , pour tout ce qui est adhérences et lésions tubaires distales, ou qu'il s'agisse de microchirurgie lorsqu'une anastomose tubaire est nécessaire. Le choix entre ces diverses méthodes thérapeutiques est essentiellement fonction des résultats espérés. Si la réparation

des lésions tubaires laisse espérer un résultat satisfaisant, il faut commencer par la chirurgie tubaire et réserver la fécondation in vitro comme deuxième atout thérapeutique. Par contre, si les trompes ont dû être enlevées (pour infection tubaire, grossesse extra-utérine, etc.), ou si l'importance des lésions (plurifocalité) ou leur nature exclut qu'un résultat fonctionnel satisfaisant puisse être obtenu par la chirurgie, la fécondation in vitro devient le seul choix possible.

a.2 Endométriose

En pratique, soit l'endométriose s'accompagne de lésions mécaniques sévères inaccessibles à la chirurgie endoscopique, et l'indication du recours à la fécondation in vitro rejoint celui des stérilités tubaires, soit l'endométriose est mineure, et sa présence ne modifie pas les choix thérapeutiques qui seraient portés si la stérilité était totalement inexplicquée. Entre ces deux extrêmes, l'endométriose doit d'abord être traitée, médicalement ou chirurgicalement, voire par association des deux, avant d'avoir recours à la fécondation in vitro [174].

a.3 Stérilités dites « idiopathiques »

La FIV est la première thérapeutique qui donne des résultats tangibles en matière de stérilité inexplicquée.

Les thérapeutiques empiriques qui avaient été proposées jusque-là n'avaient guère donné des résultats supérieurs à ceux d'un placebo. Les taux de réussite de la fécondation in vitro dans les cas de stérilité inexplicquée démontrent que la fertilité inexplicablement réduite de ces couples peut être ramenée à un niveau comparable à celui des couples dont la stérilité est de cause connue, en particulier tubaire. Il est possible que la stimulation de l'ovulation joue un rôle de « promotion » de la fertilité en multipliant lors - d'un cycle donné le nombre des ovocytes qui peuvent donner lieu à une fécondation.

Plus vraisemblablement, c'est l'ensemble du processus qui crée des conditions optimales pour une fécondation et qui court-circuite peut-être l'obstacle fonctionnel là où il se trouve, bien qu'il demeure inconnu. Cependant, cette utilité thérapeutique de la FIV dans les stérilités inexplicées ne doit pas faire perdre de vue qu'elle ne doit être envisagée que s'il s'agit vraiment d'une stérilité (absence de grossesse malgré un temps suffisamment long d'exposition à la grossesse) inexplicée (bilan diagnostique correctement réalisé, jusqu'à y compris cœlioscopie).

a.4 Troubles de l'ovulation en seconde intention

En effet, s'ils sont isolés des stimulations simples + inséminations artificielles ont classiquement été tentées auparavant.

a.5 Échecs d'IAD (FIV-D)

b. Fécondation assistée

Les indications de FIV couplée à une technique de micro-injection (ICSI) se sont rapidement diversifiées. Il s'agit alors d'injecter directement par intervention humaine un spermatozoïde dans chaque ovocyte mature recueilli.

-Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire

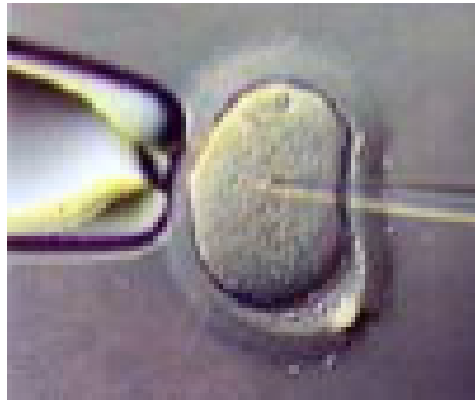


Fig 35 :Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire

Aucun test ne permet de prévoir de façon certaine la fécondance d'un sperme. Les biologistes apprécient la faisabilité d'une tentative en faisant un test de préparation du sperme, ce qui leur permet de juger du nombre de spermatozoïdes dont ils pourront disposer lors de la tentative.

b.1 Les étapes de la FIV

Le déroulement d'un cycle FIV comporte plusieurs étapes:[176]

- La stimulation ovarienne :

Le but de la stimulation ovarienne en FIV, appelée aussi hyperstimulation ovarienne contrôlée, est d'augmenter le nombre de follicules produit par 1 cycle menstruel (NB : 1 seul dans un cycle menstruel naturel) pour améliorer les chances de succès de la FIV. Pour cela, les patientes doivent s'injecter quotidiennement des préparations hormonales de FSH. Le développement de plusieurs follicules en même temps est associé à une élévation rapide des taux d'estrogènes, qui peuvent déclencher prématurément l'ovulation. Pour éviter cette complication, la stimulation ovarienne est précédée par des injections d'un agoniste de l'hormone GnRH qui permet de bloquer la synthèse des hormones

hypophysaires (FSH, LH) et qui induit un blocage temporaire du cycle naturel de sorte à ce qu'il n'interfère plus avec le traitement.

Cependant, les taux hormonaux élevés induisent temporairement des effets secondaires similaires à ceux qu'on peut observer lors de la ménopause (bouffées de chaleur, maux de tête, changement d'humeur..).

Il existe deux formes de procéder : dans le protocole dit « long », le plus fréquemment utilisé, l'agoniste GnRH est administré pendant ~10 jours avant le début de la stimulation. Dans le protocole dit « court », l'agoniste du GnRH n'est administré que pendant 1 ou 2 jours avant le début de la stimulation.

Le choix du protocole de stimulation et de la préparation hormonale injectable est adapté pour chaque patiente en fonction de son âge, des dosages hormonaux et du résultat d'éventuels traitements antérieurs.

La stimulation ovarienne dure en moyenne 10 à 14 jours. Le médecin évalue régulièrement la réponse au traitement par un examen des ovaires (échographie) et un dosage des estrogènes dans le sang.

Idéalement, on aimerait obtenir le développement de 8 à 12 follicules.

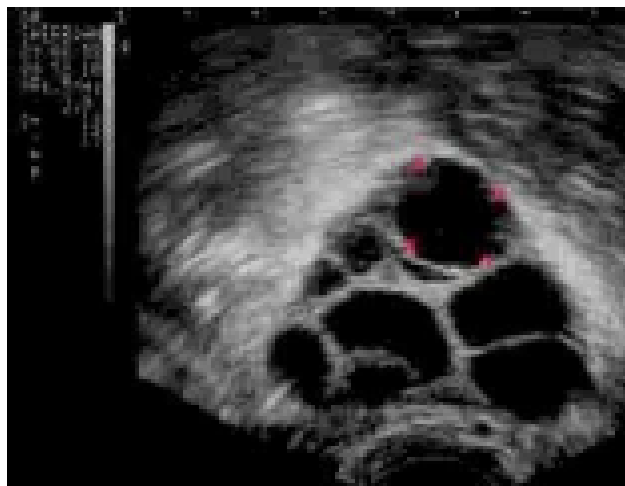


Fig 36 : Échographie par voie endovaginale d'un ovaire stimulé en vue de FIV

- Le déclenchement de l'ovulation :

Quand les follicules ont atteint la taille désirée et que les taux d'estrogènes sont suffisants, la patiente doit s'injecter l'hormone hCG (hormone de la grossesse qui mime l'action de la LH du cycle naturel) ce qui induit l'ovulation. Le déclenchement de l'ovulation est programmé 35 heures avant la ponction folliculaire.

- La ponction folliculaire :

La ponction folliculaire pour le recueil des ovocytes s'effectue en salle d'opération, l'intervention dure entre 15-20 minutes et la patiente est mise sous anesthésie générale légère. Une sonde d'échographie munie d'un guide est introduite dans le vagin et les follicules sont identifiés, puis les follicules sont ponctionnés un à un. Le liquide folliculaire contenant l'ovocyte est aspiré et collecté dans un tube. Ils sont ensuite acheminés au laboratoire où le biologiste détermine le nombre d'ovocytes récoltés. La patiente est ensuite transférée dans une chambre où le résultat de la ponction lui sera communiqué et peut rentrer chez elle après 3 à 4 heures d'observation.



Fig 37 :Ovocyte entouré de cellules tel qu'il présente apres la pônction

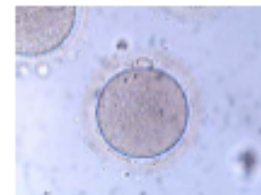


Fig38 : Ovocyte débarrassé de ses cellules

- Le recueil et la préparation du sperme :

Le jour de la ponction ovocytaire, le conjoint prélève par masturbation un échantillon de sperme, qui sera utilisé pour la fécondation. En cas de difficulté

de prélèvement le sperme est prélevé chirurgicalement avant le cycle de traitement, et est congelé (cryoconservation). Quelle que soit son origine, le sperme est préparé de la même manière. Le plasma séminal qui limite le pouvoir fécondant du sperme est éliminé et les spermatozoïdes les plus mobiles, qui sont à priori les plus féconds, sont sélectionnés.

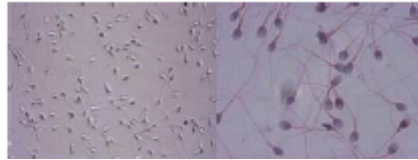


Fig39 : Spermatozoides dans le plasma séminal

- La fécondation :

Quelques heures après la ponction folliculaire, les ovocytes sont réunis avec les spermatozoïdes dans un milieu de culture favorable à leur survie pendant une période de 4 à 20 heures. Seul un spermatozoïde, le plus mobile, réalisera la fécondation. L'ovocyte fécondé (ou « imprégné») se présente sous l'aspect d'une cellule à deux noyaux (pronuclei), l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle ; ce stade est appelé zygote, mais ce n'est pas encore un embryon car les patrimoines génétiques paternels et maternels n'ont pas encore « fusionnés ». A ce stade, le biologiste met en culture 2-3 ovocytes imprégnés (le transfert de 3 embryons à la fois étant le maximum autorisé par la loi suisse) pour le transfert d'embryons. Cependant afin d'éviter les possibles complications qu'engendrent les grossesses de triplés, en règle générale, on en transfère 2.

Les zygotes surnuméraires sont immédiatement congelés (cryoconservation) conformément à la Loi PMA c'est-à-dire avant la 20ème heure, correspondant au moment où les pronuclei disparaissent et « fusionnent » leur contenu (après la fusion des noyaux, l'ovocyte imprégné est défini comme

embryon et la loi suisse interdit la congélation d'embryon), et pourront être utilisés lors d'une prochaine tentative. Dans ce cas, les étapes de la stimulation ovarienne et de la ponction folliculaire n'ont pas besoin d'être répétées.

- Le transfert des embryons :

Deux à trois jours après le recueil des ovocytes, les embryons sont transférés dans l'utérus de façon indolore. Les embryons sont placés dans un cathéter souple que le médecin introduit via le vagin jusqu'à la cavité utérine. Le transfert est réalisé sous contrôle échographique afin de s'assurer que les embryons ont été déposés au bon endroit.



Fig40: Blastocyste de 5 jours, prêt pour le transfert embryonnaire

La phase lutéale est habituellement soutenue par l'administration de progestérone naturelle parfois associée à de l'hCG en injectable selon les habitudes des équipes médicales.

Le premier dosage de β -hCG plasmatique a lieu 14 jours après la ponction folliculaire. Pour être interprétable, le dosage de β -hCG plasmatique doit être fait au moins 7 jours après la dernière injection d'hCG exogène pour éviter un faux-positif.[175]

4.3 Complications

Globalement, on peut estimer qu'une complication qui nécessite l'hospitalisation de la patiente se produit d'une à deux fois sur cent. Cette fréquence des complications est plus importante si on y inclut les incidents, heureusement souvent mineurs et sans conséquence, qui peuvent arriver. Mais il ne faut pas perdre de vue que parmi les complications possibles, il en est de potentiellement graves qui, si des soins appropriés ne sont pas donnés, peuvent aller jusqu'à menacer la vie de la patiente. C'est d'ailleurs probablement là que réside le danger essentiel, car, pris dans la routine des traitements, il est possible de passer à côté d'une complication sans en faire le diagnostic, ou de faire ce diagnostic de façon retardée [177].

a. Complications liées à la stimulation de l'ovulation

La liste des effets secondaires des traitements est longue : asthénie, céphalées, métrorragies, mastodynies, bouffées de chaleur, troubles digestifs, pertes de mémoire..., n'atteignant pas le niveau de réelles « complications » ; il faut savoir les différencier de ce qui pourrait être un signe d'appel à ne pas laisser passer.

a.1 Allergie aux produits utilisés

Elle est rare. Il s'agit alors souvent de réactions locales aux points d'injection, en particulier pour les produits qui s'administrent par voie sous-cutanée. Il faut souligner que cette réaction est le plus souvent due à l'excipient et non aux chaînes protéiniques qui sont le principe actif du médicament.

Ce n'est que de façon tout à fait exceptionnelle qu'un rash important est signalé, ou qu'une réaction plus importante amène à remettre en cause l'utilisation du produit. Dans ce cas, avant de conclure, il convient de faire une

exploration allergologique complète comportant notamment les tests cutanés appropriés.

a.2 Prise de poids

S'agit-il d'un effet secondaire ou d'une complication ? De ce point de vue le regard de la patiente est souvent différent de celui du médecin. La variation de poids au cours d'une tentative de FIV est habituellement peu importante, en moyenne de 580 g. Mais elle atteint dans certains cas 4 kg. Surtout, c'est le cumul des prises de poids qui ont lieu au cours de tentatives successives qui peut prendre des proportions importantes et amener à la décision d'interrompre les traitements.

a.3 Accidents thrombotiques

La littérature en rapporte plusieurs cas. Le plus souvent l'accident thrombotique survient à l'occasion d'un syndrome d'hyperstimulation. Mais ce n'est pas toujours le cas. La phase de stimulation des ovaires s'accompagne de modifications significatives de l'hémostase qui sont très probablement en rapport avec l'hyperoestrogénie induite par la réponse multifolliculaire. Chez des personnes prédisposées ces modifications pourraient être le facteur déclenchant d'une thrombose.

Les thromboses des stimulations ovariennes sont très particulières car elles concernent volontiers le territoire cave supérieur, pour des raisons qui ne sont pas encore bien comprises.

a.4 Modifications du cycle

Le cycle qui suit immédiatement un cycle stimulé peut être légèrement modifié dans sa durée (allongé ou raccourci) et l'ovulation altérée. Cette

variation est inconstante et transitoire. Elle n'est plus perceptible au-delà de deux cycles spontanés qui succèdent à un cycle stimulé.

a.5 Syndrome d'HyperStimulation Ovarienne (HSO)

C'est la complication majeure des traitements de stimulation de l'ovulation. Un syndrome d'HyperStimulation Ovarienne (HSO) grave survient dans environ 2 % des cycles stimulés en vue de fécondation in vitro.

L'HSO présente des degrés de gravité divers, mettant parfois en jeu le pronostic vital maternel, et plusieurs classifications existent. La classification de l'OMS est le plus souvent utilisée.

Elle présente 3 stades auxquels a été adjoint récemment un quatrième stade appelé HSO critique, qui associe ascite majeure, syndrome de détresse respiratoire, insuffisance rénale aiguë, accidents thromboemboliques et leucocytose importante.

a.6 Torsion d'annexe

Survient sur des ovaires augmentés de volume en raison du traitement. La sanction thérapeutique est chirurgicale et il faut toujours tenter d'être conservateur au maximum, mais l'ovariectomie, voire l'annexectomie, est parfois nécessaire.

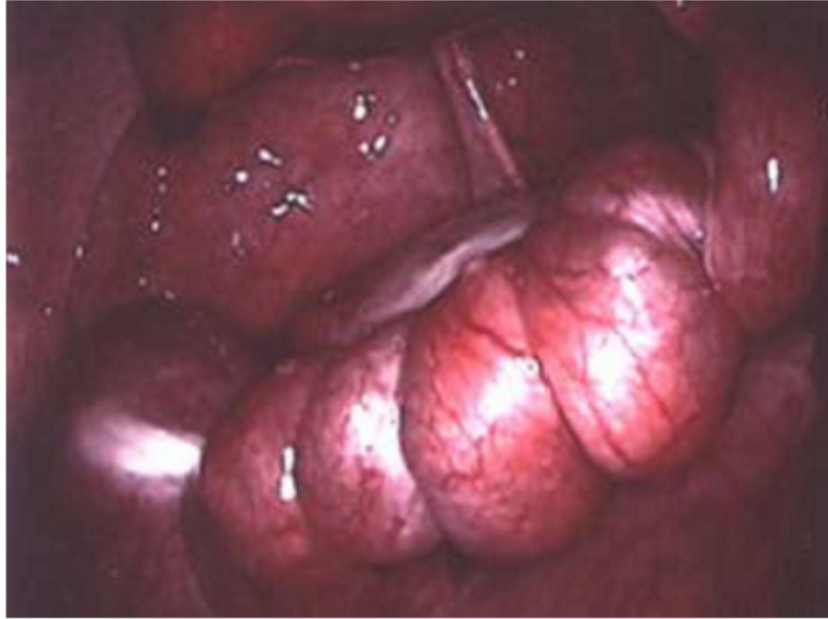


Fig41 :Vue coelioscopique d'une torsion d'annexe

a.7 Risque oncogène ?

L'analyse de la littérature donne des résultats discordants sur un surrisque éventuel de cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire. En effet, il est difficile de faire la part des facteurs liés au terrain (infertilité, nulliparite...) de ceux liés au traitement administré. Mais cette interrogation justifie d'autant plus :

- un bilan pré-thérapeutique sérieux avant toute stimulation,
- de limiter les stimulations ovariennes de mauvais pronostic,
- un suivi gynécologique régulier au-delà de la prise en charge en AMP.

b. Complications liées au prélèvement ovocytaire

A ses débuts, la fécondation in vitro était réalisée à partir d'ovocytes obtenus par cœlioscopie. Il fallait donc citer parmi les complications possibles toutes celles en rapport avec ce geste invasif réalisé, dans la grande majorité des cas, sous anesthésie générale.

b.1 Complications infectieuses

De survenue secondaire, le syndrome clinique, d'abord pelvien, puis rapidement abdominal, s'installe en deux à trois jours, avec fièvre croissante et troubles digestifs. Si le traitement médical est débuté suffisamment tôt, la guérison peut être obtenue sans avoir à intervenir chirurgicalement. Ces complications infectieuses peuvent avoir pour cause une introduction bactérienne inopportune à l'occasion de la ponction trans vaginale, ou une effraction digestive minime qui suffit cependant à contaminer le péritoine, ou encore, et c'est semble-t-il le mécanisme le plus fréquent, une flambée à partir d'un foyer inflammatoire annexiel. La contamination directe de l'ovaire par l'aiguille de ponction avec l'inoculation de germes dans un milieu de culture favorable comme peut l'être un corps jaune bien vascularisé, peut être à l'origine d'abcès ovariens. Comme pour tout abcès, le traitement médical avant l'abcédation permet d'obtenir la guérison, mais si du pus est présent, seule l'évacuation chirurgicale viendra à bout du tableau clinique.

b.2 Complications hémorragiques

Elles donnent le même tableau clinique initial que les complications infectieuses, essentiellement des douleurs abdominales, mais il y a en plus les signes d'anémie aiguë. Le plus souvent ce sont les ovaires qui saignent.

Glace sur le ventre, surveillance attentive et tout rentre dans l'ordre en quelques heures. Mais il arrive, heureusement rarement qu'il faille faire l'hémostase chirurgicalement.

c. Complications liées au transfert embryonnaire

Le plus fréquemment, il est effectué par voie endo-utérine. En général anodin, il peut occasionner :

c.1 Malaise vagal

Bradycardie, sueurs, crise de spasmophilie ou de tétanie, ces manifestations sont le fait du stress et de l'angoisse et sont minimisées par la préparation du transfert : réalisation d'un « test de transfert » en consultation, prémédication.

c.2 Fausses routes

Il s'agit plus d'un échec de la FIV que d'une complication dans la mesure ou un transfert effectuée hors de la cavité utérine (neo-cavité, col, cavité abdominale) aboutira le plus souvent à une non-implantation embryonnaire.

c.2 Syndrome infectieux

Introduction de germes dans la cavité utérine lors du passage de l'endocol. Le plus souvent, les germes sont déjà présents, et le transfert n'est que le facteur déclenchant de l'infection. En général, un traitement médicamenteux suffit. Mais il faut identifier le réservoir pour éviter la récurrence lors de tentatives ultérieures, et si ce réservoir est annexiel, cas le plus fréquent, il faut probablement faire une salpingectomie préventive [177].

*Place du caryotype
féminin en assistance
médicale à la procréation
(AMP)*



1) Quelles sont les données chez la femme ?

L'existence d'un facteur chromosomique féminin et sa causalité vis-à-vis de l'infertilité observée pour les couples pris en charge dans les protocoles d'AMP n'étaient pas établies, il y a encore peu de temps [178].

La responsabilité d'un facteur chromosomique féminin n'était démontrée que pour les patientes présentant des fausses couches itératives [179]. L'existence d'un facteur chromosomique chez la femme et sa participation active à l'infertilité du couple observée pour les couples pris en charge dans les protocoles d'AMP n'avait pas été jusqu'ici démontrée.

L'incidence des anomalies chromosomiques chez la femme infertile était mal estimée puisque les données rapportées l'évaluaient entre 1,1 et 15,3 % [180]. Ces données étaient d'autant plus sujettes à caution que parmi les anomalies chromosomiques rapportées, les mosaïques gonosomiques de faible importance dont le rôle est encore discuté étaient comptabilisées, mais aussi des variants chromosomiques considérés généralement comme sans rôle pathogène : inversion de l'hétérochromatine du chromosome 1, 9 ou 16 et certains sites de cassure chromosomique communs et présents en mosaïque [181]. Malgré ces incertitudes de nombreux auteurs conseillaient de pratiquer un caryotype féminin pour les couples inclus dans les protocoles d'AMP [182,183,].

Des données plus récentes [178] ont permis de préciser le rôle de ces anomalies chromosomiques chez la femme par rapport à l'infertilité du couple. Leur analyse a d'abord confirmé l'existence d'un facteur chromosomique féminin dans l'infertilité du couple (même en excluant des anomalies chromosomiques rapportées, tous les variants ou polymorphismes chromosomiques considérés comme des marqueurs génétiques hérités sans

caractère pathogène). L'incidence retrouvée chez la femme infertile a été de 4,85 %. Ceci correspond à plus de 8 fois celle relevée dans la population normale [178].

La fréquence des remaniements de structure équilibrés, comprenant les translocations équilibrées à haut risque pour le conceptus en cas de grossesse, s'est révélée être identique entre l'homme et la femme infertile, avec un taux rapporté 8 fois supérieur à celui de la population normale [178].

De plus, il a été mis en évidence un lien direct de causalité entre la présence de cette anomalie chromosomique chez la femme et l'infertilité observée du couple pris en charge : il a été noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de ces anomalies chromosomiques chez la femme d'une part, quand le spermogramme du conjoint était retrouvé normal ou son infertilité mal expliquée (c'est-à-dire n'appartenant pas à un type « franc » d'infertilité de type obstructif ou sécrétoire) mais aussi quand l'indication d'inclusion du couple dans le protocole d'AMP

était l'observation d'un défaut de fécondance [178].

2)Le facteur chromosomique féminin et sa prévalence dans les couples infertiles pris en charge en AMP :

Ce facteur chromosomique féminin qui participe à l'infertilité du couple a été longtemps méconnu et négligé. En effet, au cours de la prise en charge médicale, il est bien plus facile de détecter les anomalies chromosomiques de l'homme infertile (elles s'associent fréquemment à des anomalies du spermocytogramme et cet examen est facile d'accès) que de dépister un excès de production d'ovocytes déséquilibrés dans le cadre d'une anomalie chromosomique féminine qui ne s'exprime le plus souvent que comme un

facteur d'infertilité supplémentaire. Aussi, l'incidence des anomalies chromosomiques féminines a dû croître ces dernières années dans la population des femmes prises en charge en AMP et notamment dans les protocoles d'ICSI (injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte), car cette technique, qui était d'abord réservée aux infertilités d'origine masculine et ayant un caractère sévère, a progressivement été appliquée à des couples présentant une infertilité de longue durée.

3)Le dépistage de ce facteur chromosomique et la prise en charge de l'infertilité conjugale :

L'objectif principal de cet examen est de dépister un remaniement de structure équilibré chez la patiente pouvant se transmettre de façon déséquilibrée chez le conceptus. Cependant, tout facteur participant à l'infertilité du couple doit être isolé et longuement explicité aux patients. Il est clair que pour beaucoup de patients la connaissance de ce facteur chromosomique, cause de leur infertilité, permet de limiter l'angoisse parfois liée au caractère « supposé » inexplicable de leur trouble : stigmatisation du facteur pathologique mis en cause. Cette connaissance permet aussi d'expliciter parfois l'anamnèse de fausses couches itératives ou d'autres événements personnels ou familiaux pouvant être en rapport avec une anomalie chromosomique.

Ce facteur chromosomique doit être d'autant plus dépisté en cas d'ICSI. L'ICSI, technique d'AMP de plus en plus usitée (50 % des couples pris en charge en procréation médicalement assistée) semble augmenter la permissivité de la fécondation vis-à-vis des gamètes déséquilibrés, en comparaison à la FIV ou à une fécondation spontanée [184]. Une étude récente a rapporté une incidence d'anomalie chromosomique de novo plus élevée chez les nouveau-nés obtenus après ICSI comparée à celle des nouveau-nés obtenus après FIV [185].

Le dépistage de ce facteur chromosomique féminin qui est très souvent une translocation équilibrée peut avoir aussi plusieurs intérêts pour la prise en charge:

Proposer à une partie des couples un diagnostic préimplantatoire : la réimplantation d'embryons dépourvus de tout déséquilibre chromosomique permettrait de diminuer le risque de fausses couches. Bien sûr, ce diagnostic préimplantatoire doit être exclusivement proposé aux couples dont l'un des membres est porteur d'une anomalie chromosomique et qui nécessitent une AMP par le fait de l'infertilité associée. Ce n'est pas le cas de tous les couples avec une anomalie chromosomique, car il faut savoir qu'une partie non négligeable ne sont pas infertiles donc ne nécessitent pas une AMP ;

Le nombre d'embryons remplacés pourra être limité pour ne pas compliquer le diagnostic prénatal. Celui-ci pourra être planifié dans les meilleurs délais en cas de grossesse ;

Une enquête pourra être organisée pour dépister le caractère familial ou de novo de ce remaniement chromosomique et prévenir tout risque de survenue d'enfant handicapé dans la famille si ce caractère est confirmé.

4) Indications formelles du caryotype féminin pour les couples pris en charge en amp

Les raisons explicitées ci-dessus et les données récentes chez la femme infertile [6], nous montrent qu'il est utile de pratiquer un bilan chromosomique chez la femme d'un couple infertile dans 3 situations sans équivoque :

- l'infertilité du couple est associée à l'absence d'une cause bien définie d'infertilité masculine et ceci d'autant plus que la femme est jeune : notamment si le spermogramme est pas ou peu perturbé (plus

de cinq à dix millions de spermatozoïdes sans tératospermie ou asthénospermie franche) ou [si] l'infertilité ne peut pas être classée dans un type obstructif ou sécrétoire ;

- il a été observé un défaut de fécondance lors des tentatives précédentes d'AMP ;
- l'infertilité du couple est de longue durée (plus de 2 ans) et reste inexplicée.

5) Indications du caryotype féminin à discuter selon le contexte :

Il existe des antécédents chez la femme pouvant évoquer une anomalie chromosomique : anamnèse retrouvant des fausses couches itératives ou des accidents de conception personnels ou familiaux. Une patiente présente des troubles ovulatoires avec des signes phénotypiques pouvant évoquer une pathologie chromosomique.

6) Quand faut-il intégrer ce bilan chromosomique dans le protocole D'amp ?

Au mieux, le bilan chromosomique doit être posé au début de la prise en charge du couple pour ne pas s'orienter vers de fausses pistes concernant l'étiologie de l'infertilité et disposer de ce résultat avant le début de toute tentative (insémination intra-utérine, fécondation in vitro ou ICSI).

Si indication il y a, un caryotype masculin pourra être associé à celui de la conjointe : notamment quand une infertilité sécrétoire est suspectée après un spermocytogramme ou un examen urologique.

7) Variants chromosomiques et résultats au rôle plus incertain vis-à-vis de l'infertilité conjugale :

Il est essentiel d'abord de rappeler que l'interprétation d'un résultat de caryotype est lourde de conséquences et ne peut être faite que par une personne compétente. Cependant, on peut noter que généralement les inversions péricentriques de l'hétérochromatine de certains chromosomes comme le 1, le 9 et le 16, sont considérées comme des marqueurs d'hérédité et qu'elles n'ont aucune connotation pathologique [181]. Les remaniements de structure retrouvés sur une cellule isolée ou les sites fragiles de localisation commune retrouvés en mosaïque sont considérés aussi comme des variants sans caractère pathologique [186].

Pour affirmer le diagnostic d'une mosaïque chromosomique, la même anomalie chromosomique doit être retrouvée au moins dans 2 cellules sur un minimum de 30 cellules examinées [186]. Au mieux pour confirmer l'existence de cette anomalie, un deuxième prélèvement est souvent nécessaire. Il devra révéler la même anomalie en mosaïque. Le rôle des mosaïques gonosomiques chez la femme, même confirmées sur 2 prélèvements est souvent discuté.

Pour certains auteurs, ces mosaïques gonosomiques ont un rôle certain dans l'infertilité du couple [182,183,187] et peuvent être la cause d'un taux d'implantation plus bas pour l'embryon [183]. Malgré cela, il serait dangereux d'affirmer que ces anomalies gonosomiques qui souvent augmentent de fréquence avec l'âge de la conjointe participent à l'infertilité du couple.

L'incidence de ces anomalies gonosomiques en mosaïque dans la population normale est assez mal estimée.

En effet, les études les plus larges ayant recherché les anomalies chromosomiques de la population normale ont porté sur un faible nombre de cellules analysées pour chaque patient, ce qui ne permettait pas de les dépister [188].

Une étude récente retrouvait un taux identique de mosaïques gonosomiques dans une population de femmes incluses dans des protocoles de procréation médicalement assistée et dans une population de femmes contrôle ayant eu une grossesse spontanée dans les 2 ans [189]. En définitive, le rôle exact de ces mosaïques gonosomiques doit être exploré dans l'avenir notamment par des études qui affineront leur incidence dans la population normale de femmes fertiles.

Conclusion



La génétique de l'infertilité ou de la stérilité est un nouveau champ de recherche qui prendra sans aucun doute de l'importance dans un proche avenir.

Notre travail avait pour but d'étudier les cas des femmes infériles , des différentes régions du royaume , adressées au Laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Il est basé sur la détermination de la cytogénétique du génome somatique chez ces patientes atteintes d'un trouble sévère de la gamétogénèse, en utilisant les techniques de caryotype simple.

Sur un totale de 91 patientes , les anomalies chromosomiques ont été trouvées chez 23 patientes (25% de l'échantillon).

Une relation entre l'anomalie chromosomique et l'infertilité a été démontrée. Cette anomalie peut altérer la fonction de la reproduction de la femme par une action spécifique sur la méiose ou sur la différenciation des cellules germinales. Cependant, son retentissement sur la fonction de reproduction présente une extrême variabilité dans son expression, de la subfertilité à la stérilité primaire..

Ainsi, la recherche des causes cytogénétiques de la stérilité présente de multiples intérêts :

- L'identification d'anomalie chromosomique responsable d'altération de la gamétogénèse et de la production des gamètes génétiquement déséquilibrés.
- Eviter de nombreux examens inutiles, voire des traitements illusoirs.
- Fournir au couple et à leur famille un conseil génétique expliquant le risque de transmission de l'anomalie à la descendance, et de les orienter vers la solution la plus adaptée à leur problème.

- Cette recherche débouche sur une meilleure connaissance fondamentale des chromosomes et des gènes impliqués et de leur mode d'action. Un tel travail nécessitera des rapports étroits entre les biologistes et les cliniciens.

Il est donc fortement recommandé d'examiner ces patients avant l'inscription dans les programmes de procréation médicalement assistée. D'ailleurs, le diagnostic prénatal dans le cas de ces anomalies est d'une très grande importance. De telles investigations sont nécessaires pour réduire au minimum le risque de propagation de ces anomalies chromosomiques dans la génération suivante.

Les limites de la présente étude correspondent pour l'essentiel aux modalités d'échantillonnage et de prospection.

Ainsi afin d'approfondir et compléter ce travail, il faudrait étendre l'étude sur un nombre de patients plus conséquent permettant un traitement statistique des données afin de dégager des corrélations entre les paramètres mis en cause et les différentes pathologies suspectées. L'utilisation des techniques de la cytogénétique classique dans la recherche des causes génétiques responsables de l'infertilité reste limitée à la résolution de banding.

Par conséquent, plusieurs mutations non détectables par des techniques de caryotype ne soient identifiables que s'il y a un assemblage entre ces techniques et celles de la biologie moléculaire, dont essentiellement la technique de RT-PCR qui étudie le produit même de la cytogénétique et place donc la détection à un niveau moléculaire.

Résumé



Résumé

Titre : Infertilité féminine et profil cytogénétique ; à propos de 91 cas

Auteur : Anissa Benjaafar

Mots clés: Stérilité, caryotype, anomalies gonosomiques, diagnostic, conseil génétique.

La stérilité ou l'infertilité est un problème de santé majeur qui affecte beaucoup de couples en âge de se reproduire. Dans le bilan d'infertilité du couple, le caryotype s'impose quand l'étiologie reste indéterminée. Le but de cette étude est donc, d'élucider les mécanismes des aberrations chromosomiques des gonosomes conduisant à l'infertilité féminine, ceci se justifie par le fait que dans notre société la femme était le plus souvent tenue pour responsable de la stérilité du couple, alors que la responsabilité masculine existe et ne cesse de croître. L'association entre l'anomalie chromosomique et les paramètres cliniques et (malheureusement pas les anomalies biologiques) a été également évaluée. Sur les 91 femmes infertiles étudiées, l'aneuploïdie la plus répandue est représentée par le syndrome de Turner dans sa forme pure / en mosaïque avec 47.87%, Quant aux femmes XY, elles représentent dans notre série de cas : 47,87 %, un pourcentage qui la met sur le même pied d'égalité avec le syndrome de Turner, ce qui nous amène à remettre en cause l'interprétation des caryotypes, voire la technique en elle-même: s'agissait-il de réels Y ?

La présence d'anomalies chromosomiques chez les femmes infertiles suggèrent fortement la généralisation des tests génétiques et cytogénétiques, l'implication de la biologie moléculaire, afin de rendre plus efficiente leur prise en charge.

Abstarct

Title :Feminine infertility and cytogenetic profil : About 91 cases

Autor : BENJAAFAR Anissa

Key words : Sterility, Karyotype, gonosomal abnormalities, diagnosis, genetic counseling

Sterility or infertility is a major health problem that affects many couples in reproductive age. To evaluate the infertility of couple, the karyotype analys is will be needed especially, when we can not know the cause of this infertility.

The aim of this study is to identify the chromosomal aberrations of gonosomes leading to female infertility .

The association between the chromosomal anomaly and clinical parameters was also evaluated ,

Of the 91 infertile women studied , the most elucidate aneuploidy is represented by the turner syndrome in its pure form or Mosaic , as for women XY , they represent in our series of cases 47.87% , a percentage that puts it on the same rang with turner syndrome , wich leads us to cal into question in the interpretation of the karyotype , even the technique itself , and to ask the legitimate question : were they real Y ?

The occurrence of chromosomal abnormalities among infertile men and women strongly suggest wides pread genetic and cytogenetic testing to make them more efficient care.

الملخص

العنوان العقم النسوي و النمط النووي بصدد 91 حالة

المؤلف: انيسة بنجعفر

الكلمات الأساسية: العقم، النمط النووي، شذوذ الكروموزومات الجنسية ، التشخيص، الاستشارة الجينية

يعتبر العقم مشكلة صحية كبيرة تؤثر على العديد من الأزواج الذين بلغوا سن الإنجاب. ففي إطار تقييم العقم عند الزوجين، يشكل تحديد النمط النووي أمرا رئيسيا في حالة عدم العثور على السبب. والهدف من هذه الدراسة هو تحديد و تعريف آليات شذوذ الكروموسومات الجنسية التي تؤدي إلى العقم عند النساء.

لقد تم تقييم العلاقة بين شذوذ الكروموسومات والمعلومات السريرية، و للأسف دون تقييم الاختلالات البيولوجية. فبعد دراسة 91 امرأة مصابة بالعقم، نجد أن عدم توازن الصبغيات، في معظم الأحيان، يتمثل في متلازمة تيرنر في حالته النقية بنسبة %47.87، أما بالنسبة للنساء xy، فإنها تمثل في هذه السلسلة %47.87، وهي نسبة تضعها على نفس قدم المساواة مع متلازمة تيرنر، وهو ما يقودنا إلى التساؤل عن مدى مصداقية تحليل و... تفسير... النمط النووي بل عن استعمال التقنية في حد ذاتها : هل هذا y حقيقي؟

إن وجود شذوذ الكروموسومات في النساء المصابات بالعقم تلح و بقوة إلى ضرورة تعميم الاختبارات الجينية والوراثية الخلوية وإشراك البيولوجيا الجزيئية من أجل أن نجعل رعايتهم أكثر فاعلية.

Bibliographie



- [1] L'européenne Société de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE)2014 feuillet d'information.
- [2] P .LOPES ; P. THONNEAUT. MO ;ALNOT. Recommandations et références médicales. Le concours médical. 1996 supp. 40; 1 a14.
- [3] J-RZORN;M SAVALE. Stérilité du couple. Édition Masson 1999
- [4] Robert L. Barbieri , Femal Infertility, chapitre : 21 , Part :2
- [5] Comité de la pratique de l'American Society for Reproductive Medicine, 2015, chapitre : 45.
- [7] Bydlowski M. Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine . Gynecologie , obstetrique , fertilité 2003 ;31 :246-51.
- [8] Winnicott DW. La crainte de l'effondrement. Nouvelle Revue de Psychanalyse 1975;11:35–44.
- [9] Nikas G, Psychoyos A. Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium. Clinical relevance. Ann NY Acad Sci 816: 129–142, 1997.
- [10] Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, DePaoli AM, Karali A, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2004;35:987—97.
- [11] Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. J Clin Psychiatry 1999;60:130—5.

- [12] Crow SJ, Thuras P, Keel PK, Mitchell JE. Long-term menstrual and reproductive function in patients with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2002;159:1048—50.
- [13] Moutquin JM. Socioeconomic and psychosocial factors in the management of preterm labour. *BJOG* 2003;110:56—60.
- [14] Kouba S, Hallstrom T, Lindholm C, Hirschberg AL. Pregnancy and neonatal outcome in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 2005;105:255—60.
- [15] Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet* 2000;17:547—52.
- [16] Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, et al. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2006;127:88—93.
- [17] Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity* 2008;16:2323—30.
- [18] Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171—7.
- [19] Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 2002;13:184—90.

- [20] Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006;54:363—71.
- [21] Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006;113:1210—7.
- [22] Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3922—7.
- [23] Barber TM, Wass J, Mc Carthy MI. Franks, Metabolic ovaries and oligo-amenorrhea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:513—7.
- [24] Gesink Law DC, Macle hose RF, Lon necker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:414—20.
- [25] van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23:324—8.
- [26] J.Belaisch-Allart : Epidémiologie de la fertilité féminine, chap :9 page :117.
- [27] Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain ,Christophe Poncelet,Christophe SIFER, page :120

- [28] de MOUZON.J Spira .A. Schwartz D(1998) a prospective study on the relation between smoking and fertility .Int J Epidemiology .17.378.84.
- [29] HASSAN MAM .Killick SR (2004) negative life style is associated with a significant reduction in fecundity 81-384-82.
- [30] Direction de l’animation de la recherche, des études et des statistiques. (2) Revue PLOs One, 22/01/16. (3) Centre d’études et de conservation des œufs et du sperme humains.
- [31] Revue Human Reproduction, 01/06/2015.
- [32] Fertilité et grossesse après chimiothérapie et radiothérapie , T. Gauthier F. Leperlier, L. Donadel, L.-M. Durand, P. Piver, Y. Aubard Service gynécologie-obstétrique, Hôpital Mère-Enfant, centre hospitalier universitaire, Limoges cedex, France
- [33] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Conférence nationale des PU-PH en Gynécologie-Obstétrique. : Item 29 : Stérilité du couple : conduite de la première consultation. In: Gynécologie Obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006. p. 35-42.
- [34] Couet ML. : Abord du couple infertile. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie. 1999;739-A-10.
- [35] Hédon B, Ayel JP, Fauconnier A, Barrière P, Belaisch J, de Crécy M, Delvigne A, Dewailly D, et al. La prise en charge du couple infertile. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF); 2010.

- [36] Hamamah S, Saliba E, Benahmed M, et al. : Médecine et biologie de la reproduction. Paris: Masson; 2001. 317 p. (Gynécologie Obstétrique).
- [37] Brook CGD, Marshall NJ; Hennen G (trad.). : Endocrinologie. 3e éd. Paris: Bruxelles: De Broeck université; 1998. (En bref). 205 p.
- [38] Blanc B, Cravello L, Bretelle F, Roger V. Hystérosalpingographie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie. 1999; 68-A-10.)
- [39] LES TROUBLES DE LA FERTILITÉ ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PISTES POUR LA RECHERCHE Rapport du groupe de travail réuni par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et par l'Agence de la biomédecine à la demande du Parlement (Article 51 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011)
- [40] (2008). Genetic aspects of female reproduction. Hum Reprod Update 14, 293- 307.
- [41] New Trends in Reproductive Medicine par Karl H. Broer, Ismet Turanli .366-355
- [42] Gynecologists RCoOa(2001) management of recurrent early pregnancy loss ACOG practice Bulletin N :24 .
- [43] Sullivan AE, Lewis Stephenson M et al (2003) pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation .Obst -Gynecol 101(6) 1236-1242.
- [44] Genetics of recurrent pregnancy loss. 55Sierra S¹, 55Stephenson M.

- [45] Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials..55Empson M¹, 55Lassere M, 55Craig JC, 55Scott JR.
- [46] Antiphospholipid antibodies and the outcome of pregnancy after the first in-vitro fertilization and embryo transfer cycle.55Balasch J¹, 55Creus M, 3155Fábregues F, 355Cívico S, 55Reverter JC, 55Carmona F, 3055Tàssies D, 55Vanrell JA.
- [47] Kutteh WH. Antiphospholipid-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-9
- [48] Complement and Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome K Oku et al. *Autoimmun Rev* 15 (10), 1001-1004. 2016 Jul 30.
- [49] Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. Hirahara F, et al. *Fertil Steril*. 1998.
- [50] Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal -Raj Rai May Backos Frances Rushworth Lesley Regan -*Human Reproduction*, Volume 15, Issue 3, 1 March 2000, Pages 612–615,
- [51] Stress and Recurrent MiscarriageM Craig. *Stress* 4 (3), 205-213. 9 2001.
- [52] WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems .MarcDhont -/Volume 1279, April 2005, Pages 3-9.

- [52] Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–704
- [53] de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010;376:730–8
- [54] Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta* 2013;34:100–5
- [55] Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, Meuleman C, Mwenda JM, Mathieu C, et al. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:301–10
- [56] Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151–4.
- [57] Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:82–7.
- [58] Sexualité féminine après chirurgie pour endométriose pelvienne profonde Female sexuality after surgical treatment of symptomatic deep pelvic endometriosis . J.Dubuisson, M.Pont^a.P.Roy^b ,F.Golfier^a ,D.Raudrant^a

- [59] Endométriose et fausse couche spontanée. Méta-analyse et revue systématique de la littérature Endometriosis and miscarriage: Systematic review .H.Minebois .
- [60] Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010;201(S2):S134–55.
- [61] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of tubal reconstructive surgery in the era of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2008;90
- [62] Ahmad G, Watson A, Vandekerckhove P, Lipford R. Techniques for pelvic surgery
- [63] in subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;2:CD000221.7 Steinkeler JA, Woodfield CA, Lazarus E, Hillstrom MM. Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis. *Radiographics* 2009;29(5):1353–70.
- [64] Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7(2):161–74.
- [65] Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1–14.
- [66] Gomel V, McComb PF. Microsurgery for tubal infertility. *J Reprod Med* 2006;51(3):177–84.

- [67] Genes and chromosomes that cause femal infertility , Joe Leigh Simpson M.D , Section of Human Genetic departement of obstetric and gynecology , Northwestern University Medical school , Chicago , Illinois.
- [68] Thomson AJ, Abbott JA, Deans R, Kingston A, Vancaillie TG. The management of intrauterine synechiae. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(4):335–41.
- [69] Human Reproduction Update , Vol14,No,4pp.293-307,2008 Advance Acces publication April 2,2008.
- [70] Fauser and Hsueh .A.J.W (1995) Genetic basis of human reproductive endocrinne disordres .*Hum.reprod.*10,826-846
- [71] Jackson L. Cytogenetics and molecular cytogenetics. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:622–639. discussion 730–732.
- [72] Jacobs PA, Frackiewicz A, Law P, Hilditch CJ, Morton NE. The effect of structural aberrations of the chromosomes on reproductive fitness in man. II. Results *Clin Genet* 1975;8:169–178.
- [73] Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of numerical chromosome abnormalities. *Adv Genet* 1995;33:101–133.
- [74] Van den Bosch BJ, de Coo RF, Scholte HR, Nijland JG, van den Bogaard R, de Visser M, de Die-Smulders CE, Smeets HJ. Mutation analysis of the entire mitochondrial genome using denaturing high performance liquid chromatography. *Nucleic Acids Res* 2000;28:E89.

- [75] Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005;83:393–397.
- [76] Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004;19: 2849–2858.
- [77] Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Vesela K, Viville S et al. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. *Hum Reprod* 2007;22:323–336.
- [78] Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature* 1949;163:676–677.
- [79] Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961;190:372–373.
- [80] Carr DH. Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. *Lancet* 1963;2:603–606.
- [81] Warburton D. 2006 William Allan Award Address: Having it all. *Am J Hum Genet* 2007;81:648–656.

- [82] James RS, Ellis K, Pettay D, Jacobs PA. Cytogenetic and molecular study of four couples with multiple trisomy 21 pregnancies. *Eur J Hum Genet* 1998;6:207–212.
- [83] Cytogenetic Analysis of Spontaneous Miscarriage Nobuaki Ozawa department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan.
- [84] Morton NE, Jacobs PA, Frackiewicz A, Law P, Hilditch CJ. The effect of structural aberrations of the chromosomes on reproductive fitness in man. I. Methodology. *Clin Genet* 1975;8:159–168.
- [85] Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005;20(2):437-42.
- [86] Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Wasels R, Benzacken B et Association des cytogénéticiens de langue française. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001;16:82-90
- [87] Ten SK, Chin YM, Noor PJ, Hassan K. Cytogenetic studies in women with primary amenorrhea Singapore. *Med J* 1990;31:355-9.
- [88] Devi A, Benn PA. X-chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure *J Reprod Med*

- [89] Uematsu A, Yorifuji T, Muroi J, Kawai M, Mamada M, Kaji M et al. Naka hata T Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. *Am J Med Genet* 2002;111:134-9.
- [90] Magee AC, Nevin NC, Armstrong MJ, McGibbon D, Nevin J. Ullrich-Turner syndrome: seven pregnancies in apparent 45,X women. *Am J Med Genet* 1998; 7:1-3.
- [91] Tarani L, Lampiarelo S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, Bruni LA. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:83-7.
- [92] Morichon-Delvallez N. La descendance des sujets porteurs d'anomalies chromosomiques. 7e Congrès de médecine fœtale, Cannes 2004.
- [93] Holland CM. 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001;14:77-80.
- [94] Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counselling. 3e édition, 2004
- [95] Mortemousque I, Guichet A, Moraine C, Toutain A. Syndrome de Turner et grossesse: à propos d'une femme ayant eu trois enfants. Premières assises de Génétique Médicale, janvier 2002.
- [96] Dewhurst J. Fertility in 47,XXX and 45,X patients. *J Med Genet* 1978;15: 132-5 .

- [97] Morel F, Gallon F, Amice V, Le Bris MJ, Le Martelot MT, Roche S et al. Sex chromosome mosaicism in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection Hum Reprod 2002b;17:2552-5
- [98] Battiloro E, Angeletti B, Tozzi MC, Bruni L, Tondini S, Vignetti P et al. A novel double nucleotide substitution in the HMG box of the SRY gene associated with Swyer syndrome. Hum Genet 1997;100:585-7
- [99] Scherer G, Held M, Erdel M, Meschede D, Horst J, Lesniewicz R, Midro AT. Three novel SRY mutations in XY gonadal dysgenesis and the enigma of XY gonadal dysgenesis cases without SRY mutations. Cytogenet Cell Genet 1998; 80:188-92.
- [100] Uehara S, Funato T, Yaegashi N, Suziki H, Sato J, Sasaki T, Yajima A. SRY mutation and tumor formation on the gonads of XY pure gonadal dysgenesis patients. Cancer Genet Cytogenet 1999a;113:78-84.
- [101] Marozzi A, Manfredini E, Tibiletti MG, Furlan D, Villa N, Crosignani PG et al. Molecular definition of Xq common-deleted region in patients affected by premature ovarian failure. Hum Genet 2000;107:304-11.
- [102] Prueitt RL, Chen H, Barnes RI, Zinn AR. Most X-autosome translocations associated with premature ovarian failure do not interrupt X-linked genes Cytogenet Genome Res 2002;97: 32-38
- [103] Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, White BJ. Molecular and cytogenetic studies of an X-autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. Am J Med Genet 1994;52:19-26

- [104] Sivak LE, Esbenshade J, Brothman AR, Issa B, Lemons RS, Carey JC. Multiple congenital anomalies in a man with (X;6)translocation Am J Med Genet 1994;51:9-12
- [105] Simoni M, Nieschlag E. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Horm Res 2007;67(Suppl 1):149–154.
- [106] Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M, Bolu E, Bick DP, Kulharya A, Sherins RJ, Layman LC. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 2006;85:706–713.
- [107] Pitteloud N, Acierno J, Meysing A, Eliseenkova A, Ma J, Ibrahimi O, Metzger D, Dwyer A, Hughes V, Yialamas M et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.
- [108] Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno JS Jr, Dwyer AA, Plummer L, Fliers E, Boepple P, Hayes F, Seminara S et al. Mutations in FGFR1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. Mol Cell Endocrinol 2006b;254–255:60–69.
- [109] Matsumoto S, Yamazaki C, Matsumoto K, Nagano M, Naito M, Soga T, Hiyama H, Matsumoto M, Takasaki J, Komohara M et al. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. Proc Natl Acad Sci 2006;103:4140–4145.

- [110] Dode C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, Kottler ML, Lespinasse J, Lienhardt-Roussie A, Mathieu M, Moermann A et al. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PloS Genet* 2006;2:1648–1652
- [111] Simoni M, Nieschlag E. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res* 2007;67(Suppl 1):149–154.
- [112] Karges B, Karges W, Mine M, Ludwig L, Kuhne R, Milgrom E, de Roux N. Mutation Ala(171)Thr stabilizes the gonadotropin-releasing hormone receptor in its inactive conformation, causing familial hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003a;88:1873–1879.
- [113] Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, Plummer L, Hughes V, Seminara S, Cheng Yu-Zhu et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2007;117:457–463
- [114] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–606.
- [115] Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, Caliari I, Taborelli M, Tibiletti MG, Dalpra L et al. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2000;161:53–57.
- [116] Marozzi A, Porta C, Vegetti W, Crosignani PG, Tibiletti MG, Dalpra L, Ginelli E. Mutation analysis of the inhibin alpha gene in a cohort of Italian women affected by ovarian failure. *Hum Reprod* 2002;17:1741–1745.

- [117] Fauser BCJM, Hsueh AJ. Genetic basis of human reproductive endocrine disorders. *Hum Reprod* 1995;10:826–846.
- [118] Fabre S, Pierre A, Mulsant P, Bodin L, Di Pasquale E, Persani L, Monget P, Monniaux D. Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4:20.
- [119] Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, Einaudi S, Radetti G, Russo G, Sacco M et al. Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1976–1979.
- [120] Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, Kuttann F, Ritvos O, Aittomaki K, Bourcigaux N, Jacquesson L, Bouchard P, Frydman R et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2006;154:739–744.
- [121] Kovanci E, Rohozinski J, Simpson JL, Heard MJ, Bishop CE, Carson SA. Growth differentiating factor-9 mutations may be associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87:143–146.
- [122] Bodega B, Bione S, Dalpra L, Toniolo D, Ornaghi F, Vegetti W, Ginelli E, Marozzi A. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod* 2006;21:952–957.
- [123] Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:293–300.

- [124] irmans SM, Pate KA (2013). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 6: 1–13.
- [125] Teede H, Deeks A, Moran L (2010). Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 8: 41.
- [126] Dunaif A (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18(6): 774–800.
- [127] Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI (2006). Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6): 2100–2104.
- [128] Urbanek M (2007). The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(2): 103–111.
- [129] Barber TM, Franks S (2010). Genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev. Endocrinol. Metab* 5: 549–561.
- [130] Hundscheid RD, Smits AP, Thomas CM, Kiemeneij LA, Braat DD. Female carriers of fragile X premutations have no increased risk for additional diseases other than premature ovarian failure. *Am J Med Genet A* 2003;117:6–9.
- [131] Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet* 2004;74:805–816.

- [132] Bodega B, Bione S, Dalpra L, Toniolo D, Ornaghi F, Vegetti W, Ginelli E, Marozzi A. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod* 2006;21:952–957.
- [133] Ennis S, Murray A, Youings S, Brightwell G, Herrick D, Ring S, Pembrey M, Morton NE, Jacobs PA. An investigation of FRAXA intermediate allele phenotype in a longitudinal sample. *Ann Hum Genet.* 2006;70:170–180.
- [134] Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, Conkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007;87:456–465.
- [135] Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005;66(3):225–32.
- [136] Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(3):116–26.
- [137] Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004;10(6):469–85.
- [138] White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21(3):245–91.

- [139] Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002;20(3):243–8.
- [140] Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG, Hermus AR, Otten BJ. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(5):677–85.
- [141] Jager, R. J.; Anvret, M.; Hall, K.; Scherer, G. A Human XY Female with a Frame Shift Mutation in the Candidate Testis-Determining Gene SRY. *Nature* 1990, 348, 452–454.
- [142] Sim, H.; Argentaro, A.; Harley, V. R. Boys, Girls and Shuttling of SRY and SOX9. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008, 19, 213–222.
- [143] Description and molecular analysis of SRY and AR genes in a patient with 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer syndrome), *Annales de Génétique*, Volume 47, Issue 2, April–June 2004, Pages 185-190, Dimitrios Iliopoulos, Nikolaos Volakakis, Alexandra Tsiga, Israel Rousso, Nikolaos Voyiatzis.
- [144] Isselbacher KI, Anderson EP, Kuahashi K, Kalckar HM. Congenital galactosemia, an enzymatic block in galactose metabolism. *Science* 1956; 123: 631-6.
- [145] Reichardt JKV, Woo SLC. Molecular basis of galactosacmia: mutations and polymorphisms in the gene encoding human galactose-1-phosphate uridylyl transferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2633-7.

- [146] Segal S, Berry CT. Disorders of galactose metabolism. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York : McGrawHill, 1995 : 967-1 000.
- [147] Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia : results of a survey of 350 cases. *J Inher/ Metab Dis* 1990 ; 13 : 802-1 8.
- [148] Mason I-1 1- 1 , Turner M. Chronic galactosemia. *Am J Dis Child* 1931 ; 13 : 359-74.
- [149] Leslie ND, Yager KL, McNamara PD, Segal S. A mouse model of galactose- 1 -phosphate uridylyl transferase deficiency. *Biochem Mol Med* 1996 ; 59 : 7- 1 2.
- [150] Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971–980.
- [151] Karges B, Bergmann C, Scholl K, Heinze E, Rasche M, Zerres K, Debatin KM, Wabitsch M, Karges W. Digenic inheritance of hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta with maturity-onset diabetes of the young, polycystic thyroid, and urogenital malformations. *Diabetes Care* 2007;30:1613–1614.

- [152] A novel mutation of HOXA13 in a family with hand-foot-genital syndrome and the role of polyalanine expansions in the spectrum of Müllerian fusion anomalies, Original research article, Fertility and Sterility, Volume 94, Issue 4, September 2010, Pages 1235-1238, Elisa M. Jorgensen, Jane I. Ruman, Leo Doherty, Hugh S. Taylor
- [153] Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. J Assist Reprod Genet 1995;12:32–34.
- [154] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004;364:1789–1799.
- [155] Fusion of HMGA2 to COG5 in uterine leiomyoma, Original research article, Cancer Genetics and Cytogenetics, Volume 202, Issue 1, 1 October 2010, Pages 11-16, Gopalrao V.N. Velagaleti, Vijay S. Tonk, Nawar M. Hakim, Xiaoke Wang, Andre M. Oliveira .
- [156] Identification and characterization of novel human transcripts embedded within HMGA2 in t(12;14)(q15;q24.1) uterine leiomyoma Original research article, Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, Volume 602, Issues 1–2, 1 December 2006, Pages 43-53, Susan E. Ingraham, Roy A. Lynch, Urvashi Surti, Joni L. Rutter, Pierig Lepont.
- [157] Schroder NW, Schumann RR (2005). Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. Lancet Infect Dis 5(3): 156–164.
- [158] Joyee AG, Yang X (2008). Role of toll-like receptors in immune responses to chlamydial infections. Curr Pharm Des 14(6): 593–600.

- [159] Morre SA, Karimi O, Ouburg S (2009a). Chlamydia trachomatis: identification of susceptibility markers for ocular and sexually transmitted infection by immunogenetics. *FEMS Immunol Med Microbiol* 55(2): 140–153.
- [160] den Hartog JE, Morre SA, Land JA (2006a). Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: Immunogenetic aspects and serological screening. *Hum Reprod Update* 12(6): 719–730.
- [161] Karimi O, Ouburg S, de Vries HJ, Pena AS, Pleijster J, Land JA, Morre SA (2009). TLR2 haplotypes in the susceptibility to and severity of Chlamydia trachomatis infections in Dutch women. *Drugs Today (Barc)* 45 Suppl B: 67–74.
- [162] Ouburg S, Lyons JM, Land JA, den Hartog JE, Fennema JS, de Vries HJ, Bruggeman CA, Ito JI, Pena AS, Lundberg PS, Morre SA (2009). TLR9 KO mice, haplotypes and CPG indices in Chlamydia trachomatis infection. *Drugs Today (Barc)* 45 Suppl B: 83–93
- [163] Swanson AF, Ezekowitz RA, Lee A, Kuo CC (1998). Human mannose-binding protein inhibits infection of HeLa cells by Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 66(4): 1607–1612.
- [164] Maxion HK, Kelly KA (2002). Chemokine expression patterns differ within anatomically distinct regions of the genital tract during Chlamydia trachomatis infection. *Infect Immun* 70(3): 1538–1546.
- [165] Mueller A, Strange PG (2004). The chemokine receptor, CCR5. *Int J Biochem Cell Biol* 36(1): 35–38.

- [166] Paxton WA, Kang S (1998). Chemokine receptor allelic polymorphisms: relationships to HIV resistance and disease progression. *Semin Immunol* 10(3): 187–194.
- [167] Barr EL, Ouburg S, Igietseme JU, Morre SA, Okwandu E, Eko FO, Ifere G, Belay T, He Q, Lyn D, Nwankwo G, Lillard JW, Jr., Black CM, Ananaba GA (2005). Host inflammatory response and development of complications of *Chlamydia trachomatis* genital infection in CCR5-deficient mice and subfertile women with the CCR5delta32 gene deletion. *J Microbiol Immunol Infect* 38(4): 244–254.
- [168] Mania-Pramanik J, Kerkar S, Vallabhadas A, Mehta P, Salvi V (2011). Does CCR5 gene-D32 deletion protect *C.trachomatis* infected Indian women from tubal pathology? *Microbiology Research* 3:e5: 19–21.
- [169] (Recommandation : Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. *JournalOfficiel de la République Française* n° 175. 1994 Jul 30. p. 11059. :
- [170] Le Lannou D, Hamamah S. Assistance médicale à la procréation avec don de sperme. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie.* 1998; 755-A-18
- [171] Letur-Konirsch H, Le Lannou D, Plachot. Don de gamètes et accueil d'embryons. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie.* 2005; 755-A-18.

- [172] : Barrière P, Jean M. Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). *Revue Française des Laboratoires*. 1995 Oct;1995(278):29-32. :
- [173]
- [174] Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy JL, Vinatier D. Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006 May;34(5):379-384
- [175] Hamamah S, Déchaud H, Hédon B. Transfert monoembryonnaire : une alternative pour prévenir et éviter les grossesses multiples. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007 May;35(5):480-484.)
- [176] Allard MA, Séjourné N, Chabrol H. Vécu des différentes étapes d'un processus de fécondation in vitro (FIV). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007 Oct;35(10):1009-1014. :
- [177] Assistance médicale à la procréation et filiation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstétrique*. 2010; 5-150-A-05.)
- [178] Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, Rio M, Bourouillou G, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001;16:82–90.
- [179] Plachot M. The human oocyte, Genetic aspects. *Ann Genet* 1997;40: 115–20.
- [180] Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection prevalence,

types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod* 1998;13:576–82.

- [181] Dutch society of obstetrics and gynecology NVOG standpunt nr 3, 1996 April, Utrecht.
- [182] Meschede D, DeGeyter C, Nieschlag E, et al. Genetic risk in micromanipulative assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10:2880–6.
- [183] Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994;343:1539–44.
- [184] Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenetic survey of 1,007 infertile males. *Urol Int* 1997;58:166–76.
- [185] Simpson JL, Lamb DJ. Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection. *Semin Reprod Med* 2001;19:239–49
- [186] Mitelman F. ISCN 1995 - An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. In: Mitelman F, editor. Basel: Karger; 1995. p. 114.
- [187] Simpson JL. Disorders of sex chromosomes and sexual differentiation. In: Simpson JL, Golbus MS, editors. Philadelphia: Genetics in Obstetrics and Gynaecology Saunders WB; 1992. p. 133–64.
- [188] Hook EB, Hamerton JL. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive new-born studies, Differences between studies, Results by sex and severity of phenotypic involvement. In: Hook EB, Porter IH, editors. Population cytogenetics, New York State

Department of Health, Birth Defects Institute, symposium 1975, Albany, New York. New York, London: Academic Press; October 1975. p. 63–79.

- [189] Hook EB, Hamerton JL. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive new-born studies, Differences between studies, Results by sex and severity of phenotypic involvement. In: Hook EB, Porter IH, editors. Population cytogenetics, New York State Department of Health, Birth Defects Institute, symposium 1975, Albany, New York. New York, London: Academic Press; October 1975. p. 63–79.
- [190] J.Belaish Allart , L'accès à l'assistance Médicale à la procréation , la gestation pour autrui , l'homoparentalité , gynécologie obstétrique et fertilité , August 2011.
- [191] PELLESTOR . F . age maternel et anomalies chromosomiques dans les ovocytes humains , *Medecine/science*2004,20,691-6
- [192] Rives N. Conséquences des anomalies chromosomiques sur la gamétogénèse ; *Mt Medecine de la reproduction* Mai Juin 2006.
- [193] Kleczowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP. Cytogenetics findings in a consecutive serie of 478 patients with Turner syndrome.The leuven experience 1965-1989. *Gent Counsel* 1990;1:227-33.
- [194] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227-1238.
- [195] Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11: 391-410.

- [196] Aboussair N, Cherkaoui S, Natiq A, Hajji S, Sefiani AA. Aspects cytogénétiques du syndrome de Turner. A propos de 66 cas. *Médecine du Maghreb* 2007;150:17-24.
- [197] Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, et al. Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:74-80.
- [198] Hallab L, Gaouzi A, Chadli A, El Ghomari H. Analyse génétique du syndrome de Turner chez 35 cas pédiatriques. *Médecine du Maghreb* 2012;201:44-50
- [199] Frikha R, Abdelmoula Bouayed N, Rebai T. Prévalence des anomalies cytogénétiques parentales au cours de l'avortement spontané récurrent: à propos de 168 couples. *Immuno-analyse et biologie spécialisés* 2012;27:223-232.
- [200] Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999;14:532-5.
- [201] Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, and Ben Rafael Z. Turner's syndrome and infertility: current status and possible putative prospects. *Human Reproduction Update* 2001;7(6):603-610.
- [202] Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility pregnancy outcome in Danish women with Turner Syndrome. *Clin Genet* 2002;61:35-9
- [203] Waelken's JJ. Turner's Syndrome in mother and daughter. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148:1208-10. 117

- [204] Robinson A, Linden MG, Bender BG. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In: Milunsky A. Genetic disorders and the fetus. 4d Ed. New York Plenum Press, 1998. P249.
- [205] Barbosa AS, Ferraz-Costa TE, Semer M, Liberman B, Moreira-Filho CA. XY gonadal dysgenesis and gonadoblastoma: a study in two sisters with a cryptic deletion of the Y chromosome involving the SRY gene. Hum Genet 1995;95:63-66.
- [206] Lun H-JJ, Kim Y-JJ, Yang J-HH, Kim E-JJ. Amniotic fluid inter phase fluorescence in situ hybridization (FISH) for detection of aneuploidy (experiences in 130 prenatal cases). J Korean Med Sci 2002;17:586-592.
- [207] Kammoun I, Chaabouni M, Trabelsi M, Ouertani I, Kraoua L, Chelly I, M'rad R, Ben Jemaa L, Maâzoul F, Chaabouni H. Analyse génétique du syndrome de Turner : étude tunisienne de 89 cas. Annales d'Endocrinologie 2008;69(5):440-445.
- [208] Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. Curr Opin Genet Dev 2006;16:233-239.
- [206] Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner syndrome study group. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(1):10-25.
- [207] Minelli E, Mazzol D. Apport de laboratoire de génétique dans le diagnostic de l'infertilité de couple. Unilabs mars-2006.

- [208] Turleau C et Vekemans M. Nouvelles données en génétique chromosomique. *Medecine/Sciences* 2005;21:940-6.
- [209] Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Env Mol Mut* 1996;28:167-75.
- [210] Koeberl DD, McGillivray B, and Sybert VP. Prenatal diagnosis of 45X/46XX mosaicism and 45X implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet* 1995; 57(3): 661-666
- [211] Viot G, Burglen L, Vekemans M, Turleau C. Aspects génétiques. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 1998;1(4):311-4.
- [212] Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: Where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007;16:203-208.
- [213] Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: How meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Devel* 2006;16: 323-329.
- [214] Wolff DJ, Miller AP, Van Dyke DL, Schwartz S, Willard HF. Molecular definition of breakpoints associated with human Xq isochromosomes: implications for mechanisms of formation. *Am J Hum Genet* 1996;58:154-60.
- [215] Cormier-Daire V et Bouvattier C. Syndrome de Turner : corrélations entre phénotypes et défauts cytogénétiques du chromosome X. In : Pienkowski C, Tauber M. *Le syndrome de Turner*. France : Ed. Springer-Verlag, 2009;p38.

- [216] Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999;89:186-200.
- [217] Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005;11:317-336.
- [218] Viot G, Burglen L, Vekemans M, Turleau C. Aspects génétiques. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*1998;1(4):311-4.
- [219] Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, et al. An analysis of Xq deletions. *Hum Genet* 1996;97:375–381
- [220] Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11: 391-410.
- [221] Cormier-Daire V et Bouvattier C. Syndrome de Turner : corrélations entre phénotypes et défauts cytogénétiques du chromosome X. In : Pienkowski C, Tauber M. *Le syndrome de Turner*. France : Ed. Springer-Verlag, 2009;p38.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

العقم النسوي والنمط النووي بصدد 91 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : أكتوبر 2017

من طرفه

الآنسة: أنيسة بنجمر

المزودة في 23 أكتوبر 1991 بمكناس

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العقم – النمط النووي – شذوذ الكروموزومات الجنسية – التشخيص –
الإستشارة الجينية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: إبراهيم غراب أستاذ في أمراض النساء والتوليد
مشرف	السيد: عمر الشقيري أستاذ في علم الأنسجة والأجنة
أعضاء	السيدة: مليكة بريقيو أستاذة في علم الأنسجة والأجنة السيدة: ليلى بنشقرن أستاذة في الكيمياء الإحيائية والكيمياء